الكيمياء الحياتية

الدهون

الأستاذ الدكتور
مؤيد عمران الغزالي
كلية الطب - جامعة بابل

لطلبة الدراسات الأولية والعليا





الدار المنهجية
للنشر والتوزيع

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى عَالِمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُم بِمَا كُنتُمْ تَعْمَلُونَ ﴾

صدق الله العظيم

الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الاستاذ الدكتور

مؤيد عمران الغزالي

كلية الطب – جامعة بابل

لطلبة الدراسات الأولية والعليا

الطبعة الأولى

2015م - 1436هـ



الدار المنهجية

للنشر والتوزيع



الدار المنهجية
للنشر والتوزيع

رقم التصنيف: 572.57
الكيمياء الحياتية (الدهون)
أ. د. مؤيد عمران الغزالي
الواصفات: الكيمياء الحياتية// الدهون//

رقم الإيداع لدى دائرة المكتبة الوطنية (2014/8/3847)

ردمك ISBN 978-9957-593-16-2

عمان - شارع الملك حسين - مجمع الفحيص التجاري
هاتف: 4611169 6 962+ ص . ب 922762 عمان - 11192 الأردن
DAR ALMANHAJIAH Publishing - Distributing
Tel: + 962 6 4611169 P.O.Box: 922762 Amman 11192- Jordan
E-mail: info@almanhajiah.com

إهداء

اهدي هذا الجهد المتواضع الى

كل من طلب العلم في سبيل الله وزكى علمه بنشره

اساتذتي الافاضل ،زملائي التدريسين، وطلبتي الاعزاء

ابي ،امي، جدي، وجدتي رحمهم الله برحمته الواسعة

اهلي، زوجتي، اولادي(مصطفى، مرتضى وملاك)

ادمؤيد عمران الغزالي

الفهرس

الفصل الرابع

ايض الدهون Lipid metabolism

(38 سؤال وجواب)

الفصل الخامس

ايض الدهون والأمراض

(10 سؤال وجواب)

الفصل السادس

أكسدة الأحماض الدهنية Oxidation of fatty acids

(16 سؤال وجواب)

الفصل السابع

تصنيع وتحلل ثلاثي اسايل كليسرول Synthesis and lipolysis Triacylclycerol (8 سؤال وجواب)

الفصل الثامن

تصنيع الكولسترول Cholesterol Synthesis

(23 سؤال وجواب)

الفصل التاسع

تصنيع الأحماض الدهنية

Fatty acid synthesis (21 سؤال وجواب)

الفصل العاشر

تصنيع وتحلل الأجسام الكيتونية Ketogenesis and ketolysis

(8 سؤال وجواب)

الفصل الحادي عشر

تكوين وإفراز أملاح الصفراء Bile salts

(14 سؤال وجواب)

الفصل الثاني عشر

الايكوسانويدات Eicosanoid (البروستانويدات Prostanoids والليكوترينات Leukotrienes)

(15 سؤال وجواب)

الفصل الثالث عشر

تصنيع الدهون الفوسفاتية Phospholipids Synthesis

(11 سؤال وجواب)

الفصل الرابع عشر

الاضطرابات الايضية في الدهون

(26 سؤال وجواب)

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله ربي العالمين والصلاة والسلام على محمد واله الطيبين الطاهرين.

قال نبينا محمد صلى الله عليه واله وسلم : تعلموا العلم ،فان تعلمه حسنة ومدارسته تسبيح ، والبحث عنه جهاد وتعليمه من لا يعلمه صدقة ،وبذله لأهله قربة، لأنه معالم الحلال والحرام وسالك بطالبه سبل الجنة ، ومؤنس في الوحدة ، وصاحب في الغربة ، ودليل على السراء وسلاح على الأعداء ،وزين الأخلاء ،يرفع الله به أقواما يجعلهم في الخير أئمة يقتدى بهم ، ترمق أعمالهم وتقتبس أثارهم وترغب الملائكة في خلتهم ،لان العلم حياة القلوب ونور الأبصار من العمى وقوة الأبدان من الضعف ، وينزل الله حامله منازل الأحباء ويمنحه مجالسة الأبرار في الدنيا والآخرة ،بالعلم يطاع الله ويعبد ، وبالعلم يعرف الله ويوحد وبه توصل الأرحام ويعرف الحلال والحرام ، والعلم أمام العقل . فضل العلم أحب إلي من فضل العبادة ، وأفضل دينكم الورع . وقال صلى الله عليه واله وسلم : أربعة تلزم كل ذي حجى وعقل من أمتي ، قيل : يا رسول الله ماهن ؟ قال : استماع العلم وحفظه ونشره والعمل به . وقال صلى الله عليه واله وسلم :المؤمن اذا مات وترك ورقة واحدة عليها علم تكون تلك الورقة يوم القيامة سترا فيما بينه وبين النار، واعطاه الله تبارك وتعالى بكل حرف مكتوب عليها مدينة اوسع من الدنيا سبع مرات

أ.د.مؤيد عمران الغزالي

المقدمة

تتناول الكيمياء الحياتية دراسة الاساس الكيميائي للحياة، ومصطلح الكيمياء الحياتية سمي لأول مرة من قبل كارل نيبيرج Carl Neuberg في عام 1903، الاساس الكيميائي يتمثل دراسة الكاربوهيدرات، الدهون، البروتينات، الاحماض النووية، الفيتامينات، الانزيمات، الهرمونات والمعادن التي جميعها ضرورية للوظائف الفسيولوجية والايضية للجسم وهذه الجزيئات العضوية — الحياتية ضرورية للنمو، الايض والمحافظة على صحة الانسان علما ان الكيمياء الحياتية تتضمن الكيمياء الفيزيائية، العضوية وغير العضوية .

وقسمت الكيمياء الحياتية الى سبعة اقسام : الكيمياء الحياتية البشرية Human biochemistry، الكيمياء الحياتية السريرية او الطبية Clinical (medical biochemistry)، الكيمياء الحياتية التغذوية Nutrition biochemistry، الكيمياء الحياتية الصناعية Industrial biochemistry (التكنلوجيا الحياتية Biotechnology)، الكيمياء الحياتية النباتية Plant biochemistry، الكيمياء الحياتية البيئية Environmantail biochemistry، والكيمياء الحياتية الزراعية Agricultural biochemistry .

في يومنا هذا توجد كتب ضخمة في الكيمياء الحياتية، ووجود التراكيب الكيميائي المعقدة فيها قد تكون مملة للبعض لذلك يجد الطالب تعقيد كبير للفهم، التذكر وتلخيص المادة العلمية.

هذا الكتاب (الدهون) وبقية الكتب الاخرى (الكاربوهيدرات، الاحماض النووية، اختبارات وظائف الكبد، البروتينات، والهرمونات،) وضعت بهذه الصورة ولأول مرة باللغة العربية ليتسنى للطالب قدرة فهم المواضيع ، بأسلوب بسيط، وواضح يمكن حفظها في الذاكرة بسهولة وبطريقة مبسطة، التي تساعد الطلبة على التذكر والاسترجاع بالمعلومات خلال اجراء الامتحان مع الأخذ في الاعتبار متطلبات المناهج الموضوعة في الكليات التي يتم التدريس بها، والتطورات الحديثة التي تناولها بشكل مفصل بما فيه الكفاية من خلال المراجع الحديثة .

واني اضع هذا الكتاب المتواضع بين ايديكم والذي تكون من اربعة عشر فصل وارجوا من الله العزيز القدير ان اكون قد وفقت في وضع اسلوب بسيط للطلبة في فهم المادة العلمية واني اتمنى من اساتذتي الافاضل وزملائي التدريسين وطلبتي الاعزاء كتابة الانتقادات والاقتراحات البناءة فهي موضع ترحيب بالنسبة لي.

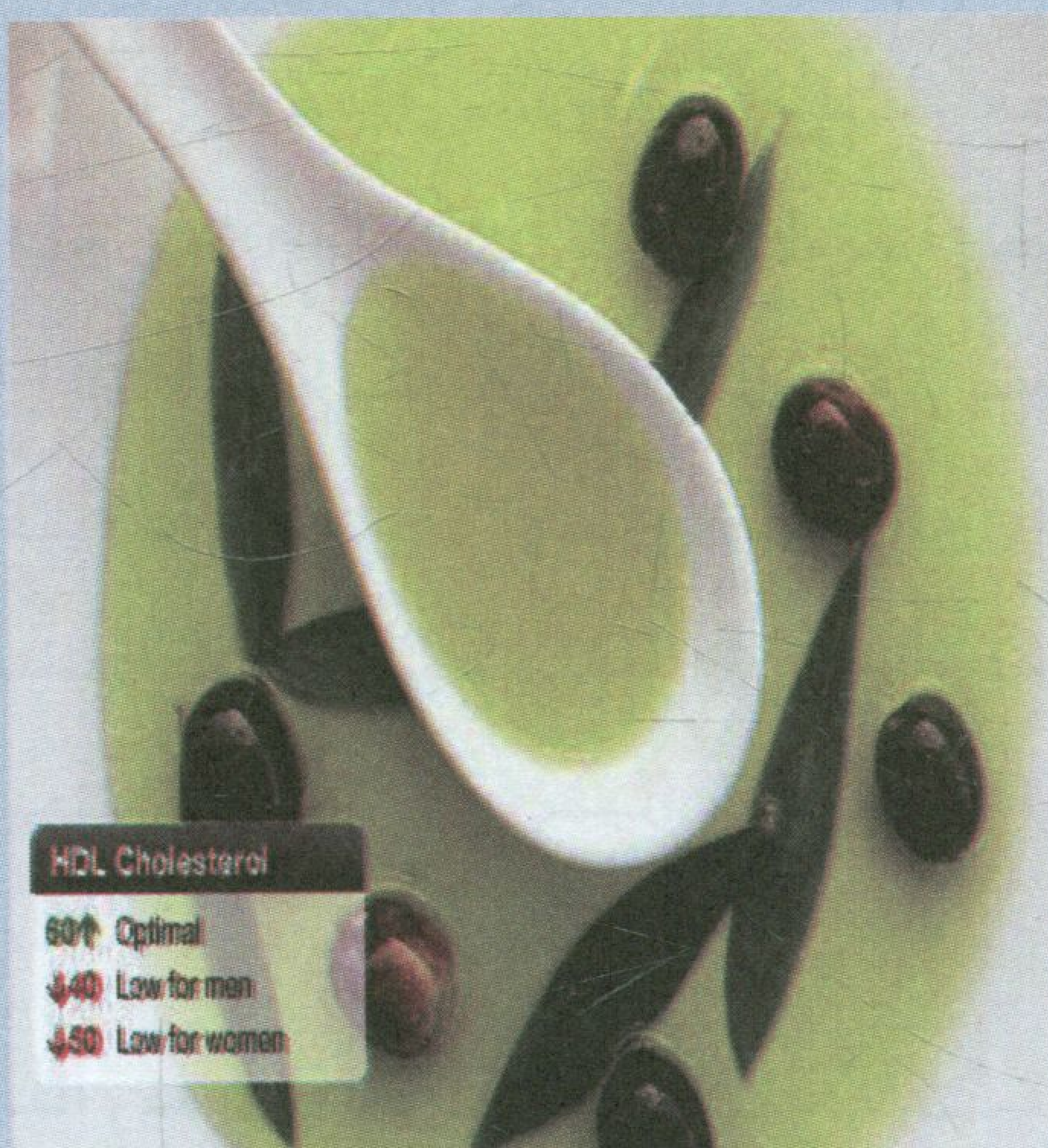
أ.د.مؤيد عمران الغزالي

1

الفصل الأول

كيمياء الدهون

Chemistry of lipids





الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الفصل الأول

كيمياء الدهون Chemistry of lipids

سؤال (1): ماهي الدهون Lipids؟

الجواب :

الـدهون مجموعـة مـن مركبـات غـير متجانسـة Heterogeneous لمـواد عضوية ذات اهمية بيولوجية في انسجة النباتات والحيوانات ،كيميائيا هي انواع مختلفة لأسترات الكحولات المختلفة ،لذلك الدهون من الممكن ان تحتوي على الكحول، احماض دهنية، حامض الفوسفوريك Phosphoric acid ، قاعدة نايتروجينية Nitrogen base وجزء من الكاربوهيدرات Carbohydrate ، وحسب معايير بلور Bloor's criteria بان الدهون غير ذائبة في الماء بشكل عام لكن تذوب بشكل حر في احد المذيبات غير القطبية (المذيبات العضوية) مثل الكحول الحار، الكلوروفورم، الأسيتون، البنزين والأيثر وتسمى مذيبات الدهون.

وتعرف الدهون بشكل مبسط بانها استرات الاحماض الدهنية مع الكليسيرول او الكحول وتحتوي على الكاربون، الهيدروجين، الاوكسجين وبعض الاحيان قد تحتوي على الفسفور والنايتروجين .

سؤال(2): عدد وظائف الدهون ؟

الجواب :

من اهمها :

1- تعتبر الدهون الخزين الرئيسي للطاقة المتمثل بشكل ثلاثي اسايل كليسرول Triacylclycerol ، (يسمى ايضا ثلاثي

الكليسيرايد Triglyceride او الدهن الطبيعي Natural fat) المخزون في داخل الانسجة الدهنية بشكل رئيسي اثناء الصيام Fasting، المجاعة Starvation ، الرضاعة Lactation والحمل Pregnancy.

2- الكولسترول والدهون الفوسفاتية تدخل في تركيب الانسجة الخلوية.

3- الكولسترول يدخل في تركيب الهرمونات الأستيرويدية والبروستوكلاندينات التي لها دور مهم في التنظيم الأيضي.

4- تساهم في عملية امتصاص الفيتامينات الذائبة في الدهون مثل فيتامين A,D,E,K .

5- تحمي الاعضاء الداخلية بواسطة تكوين تأثير كوشينغ Cushing effect.

6- لها دور في المحافظة على درجة حرارة الجسم.

7- لها دور في توصيل الاشارة العصبية في الاعصاب Neurons ،حيث ان الجهاز العصبي غني بالدهون .

8- تعطي الشكل الخارجي للجسم.

9- تعطي الطعم والاستساغة للطعام المتناول.

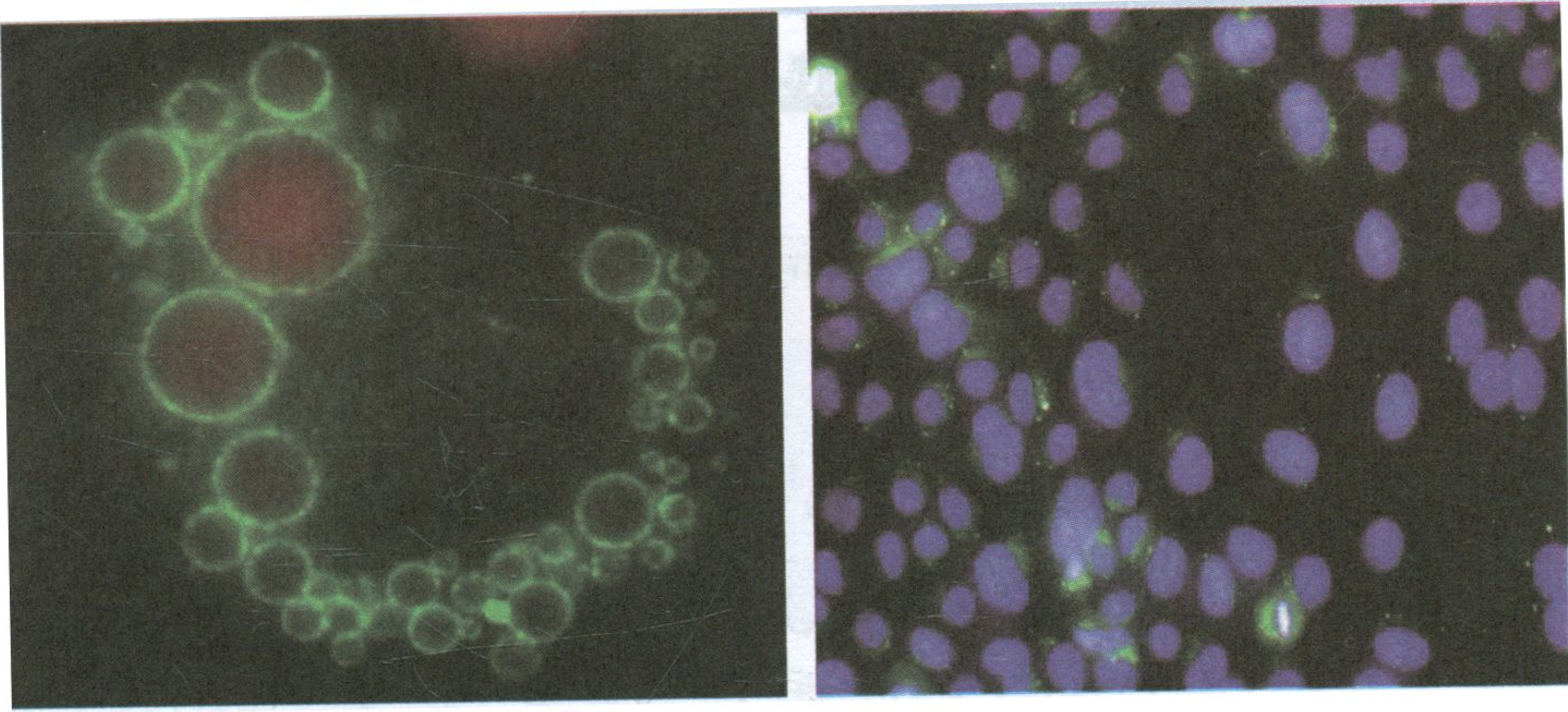
10-نقل الالكترونات بواسطة اليوبكيونين Ubiquinone .

11-الدهون البروتينية Lipoproteins ودهون الفوسفو Phospholipid مكونات مهمة للعديد من الاغشية الطبيعية لجدار الخلايا والاعضاء الخلوية مثل المايتوكوندريا Mitochondrion .

12-الدهون البروتينية Lipoproteins مهمة في نقل الدهون في مجرى الدم .

13-الدهون تقوم بتجهيز الجسم بالحوامض الدهنية الضرورية Essential fatty acid التي لا يستطيع الجسم تصنيعها .

14-تتجمع الدهون في الخلايا وتأخذ الشكل التالي :



سؤال(3): عدد فقط كيف تم تصنيف الدهون؟

الجواب :

تم التصنيف اعتمادا على الطبيعة الكيميائية (بلور Bloor's) الى :

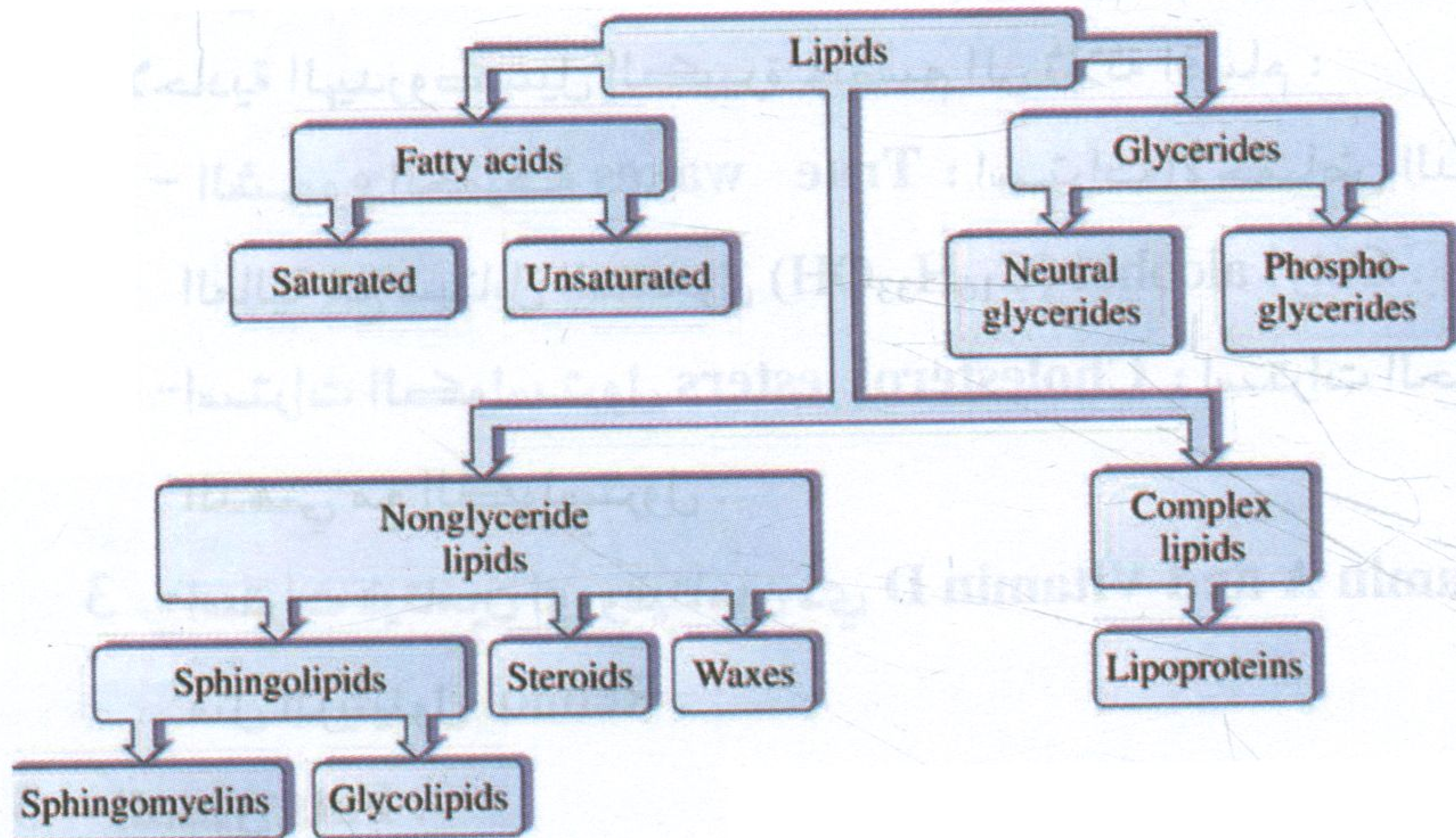
1- الدهون البسيطة **Simple lipid** .

2- الدهون المركبة **Compound** او المعقدة **Complex** .

3- الدهون المشتقة **Derived lipids** .

4- الدهون المشتقة **Derived lipids** .

ويوجد تصنيف اخر كما موضح في الشكل التالي :



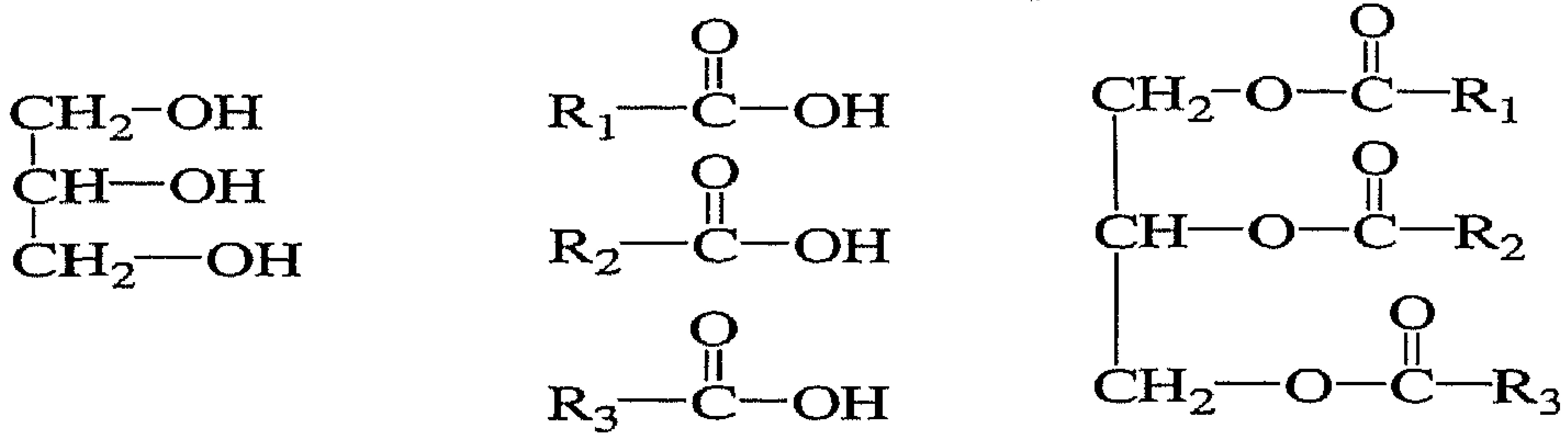
1-1- الدهون البسيطة Simple lipid

سؤال (4): ماهي الدهون البسيطة Simple lipid ؟

الجواب :

الدهون البسيطة Simple lipid : هي الدهون التي تتكون من استرة الحوامض الدهنية بالكليسيرول (كحول + حوامض دهنية) مثل كليسرول + حوامض دهنية او كحول كبيرة + حوامض دهنية) واهمها :

1 - الدهون الطبيعية **Neutral fata** : ثلاثي اسايل كليسرول Triacylclycerol (كليسرول + ثلاثة حوامض دهنية) ،كما موضح في الشكل التالي :



2 -الشموع **Waxes** : استرات الاحماض الدهنية مع الكحولات الألفاتية الاحادية الهيدروكسيل الكبيرة .وتقسم الى ثلاثة اقسام :

1 - الشموع الحقيقة **True waxes** : استرات الاحماض الدهنية العالية مع سيتايل الكحول Cetyl alcohol ($C_{16}H_{33}OH$) .

2 -استرات الكولسترول **Cholesterol esters** : استرات الحامض الدهني مع الكولسترول .

3 -استرات فيتامين اي وفيتامين دي **Vitamin A and Vitamin D** : مثل الريتينول Retinol .

3 -الدهون **Fats** .

4 - الزيوت **Oils** .

سؤال (5): ما هو الفرق بين الدهون Fats والزيوت Oils ؟

الجواب

	الدهون Fats	الزيوت Oils
1 -	تحتوي على نسبة عالية من الحوامض الدهنية المشبعة الطويلة Long chain saturated fatty acid	تحتوي على نسبة عالية من الحوامض الدهنية القصيرة Short او المتوسطة Medium غير المشبعة Unsaturated .
2 -	تكون صلبة عند درجة حرارة الغرفة	تكون سائلة عند درجة حرارة الغرفة
3 -	يتم الحصول عليها من اصل حيواني مثل دهون الزبد Butter fats ، السمن النقي Pure ghee	يتم الحصول عليها من اصل نباتي مثل زيوت الخضروات ، زيت الفول السوداني Ground nut oil ، زيت الذرة Corn oil ،زيت زهور الشمس Sunflower oil

1-2- خواص الدهون البسيطة Simple lipid

ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol

سؤال(6): اذكر الخواص الفيزيائية Physical properties لثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol؟

الجواب :

1- غير ذائب في الماء لكن يذوب في المذيبات العضوية مثل البنزين والايثر وغيره
2- الدهون يمكن فصلها بشكل منفصل على سطح الماء .
3- الكثافة النوعية Specific gravity اقل من الماء لذلك تطفو Floats عل سطح الماء.
4- الدهون البسيطة الموجودة بالغذاء تصبح بشكل مستحلب Emulsified بواسطة املاح الصفراء .
5- ثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol غير قطبي Non polar (غير محب للماء Hydrophobic) لذلك يخزن في داخل البروتينات الدهنية الناقلة لها في مجرى الدم .
6- الزيوت تكون بشكل سائل بسبب احتوائها على نسبة عالية من الاحماض الدهنية غير المشبعة التي تقلل من درجة الانصهار والعكس مع الدهون Fats .

سؤال (7): عدد فقط الخواص الكيميائية للدهون؟

الجواب :

1- التحلل Hydrolysis .
2- الصوبنة Saponification .

3- الزر نخة Rancidity .

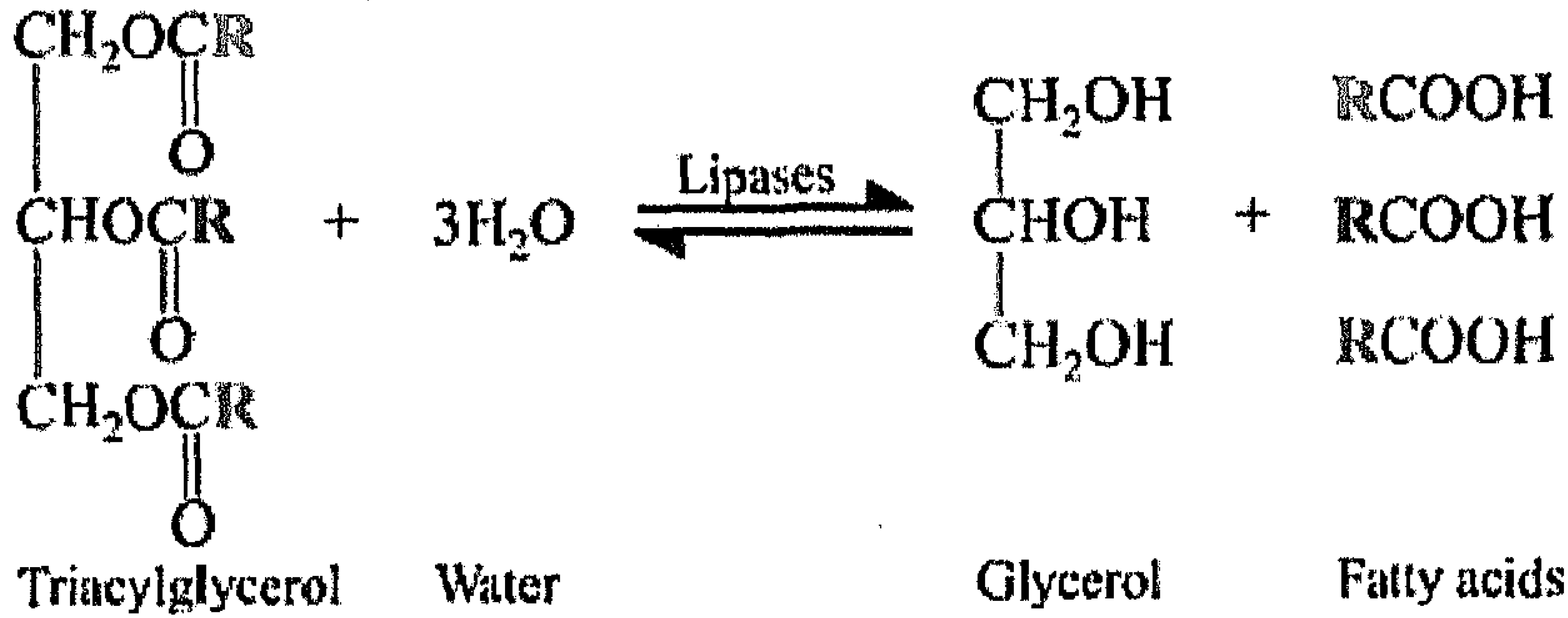
4- تكوين البيروكسايد Peroxidation .

5- الهدرجة Hydrogenation .

سؤال (8): كيف يتحلل Hydrolysis لثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol ؟

الجواب :

1- **التحلل الأنزيمي بواسطة الانزيم المحلل للدهون Lipases** ،حيث ناتج تحلل ثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol يعطي الكليسيرول والاحماض الدهنية وبشكل مراحل .وهذا التحلل مهم في عملية هضم الدهون في الامعاء وكذلك عند اخذ الدهون من الانسجة الدهنية الخازنة لها .

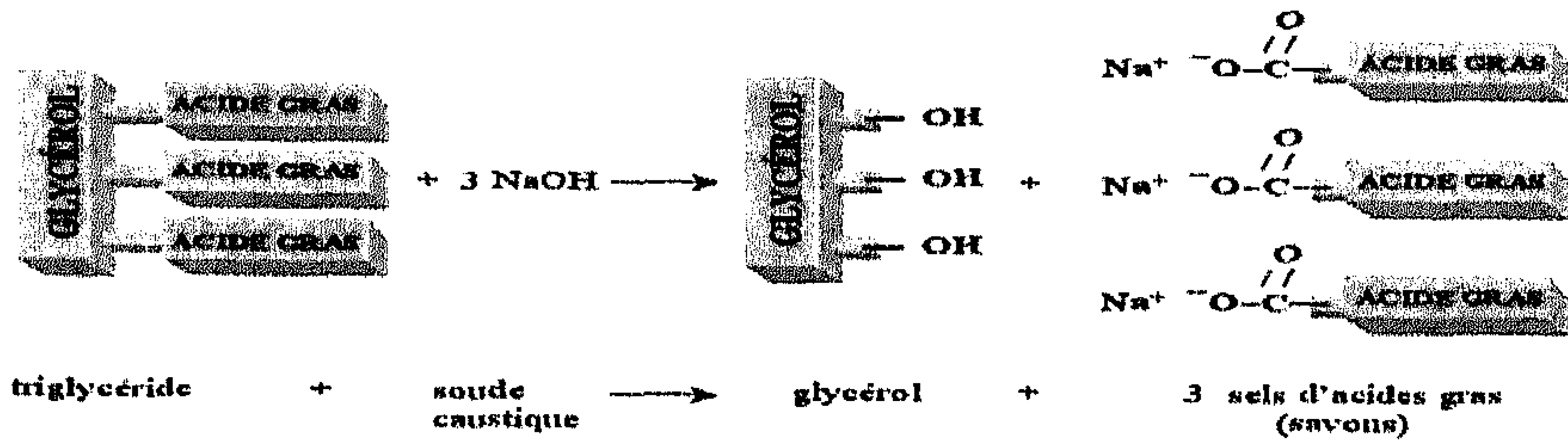


2- **التحلل الحامضي Acid hydrolysis** : ايضا يعطي نفس ناتج التحلل الأنزيمي .

سؤال (9): ماهي الصوبنة ؟

الجواب :

الصوبنة هي التحلل القاعدي للدهن البسيط مثل تحلل ثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol بواسطة هيدروكسيد الصوديوم NaOH ليعطي الكليسيرول , Glycerol والصابون بشكل 3R-COONa .



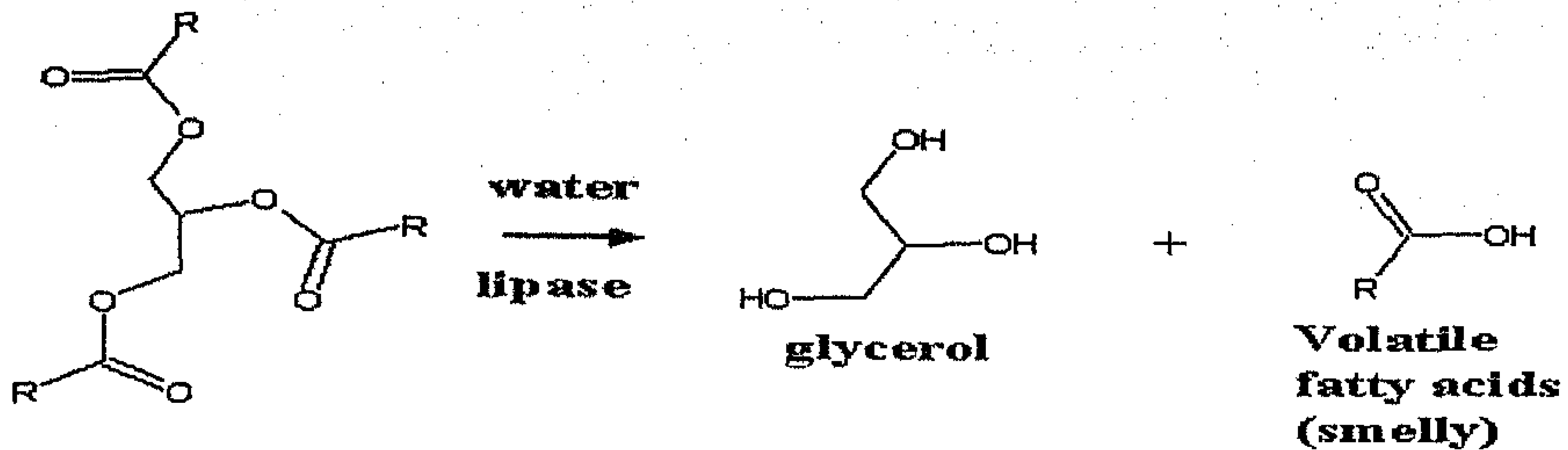
سؤال (10) : ماهي الزرنخة ؟عدد انواع زرنخة الدهون(النتانة) Rancidity of fat؟

الجواب :

الزرنخة تحصل عندما الدهون او الزيوت تتعرض الى الحرارة ،الضوء و الرطوبة Moisture تعطي رائحة غير طيبة وطعم غير مستساغ.

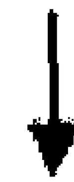
انواع الزرنخة:

1- زرنخة الدهون المتحللة **Hydrolytic rancidity** : وتحصل نتيجة التحلل الجزيئي لجزيئات ثلاثي اسايل كليسيرول بواسطة الكميات القليلة للإنزيمات المحللة الموجودة في الدهون والزيوت الطبيعية.

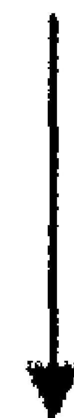


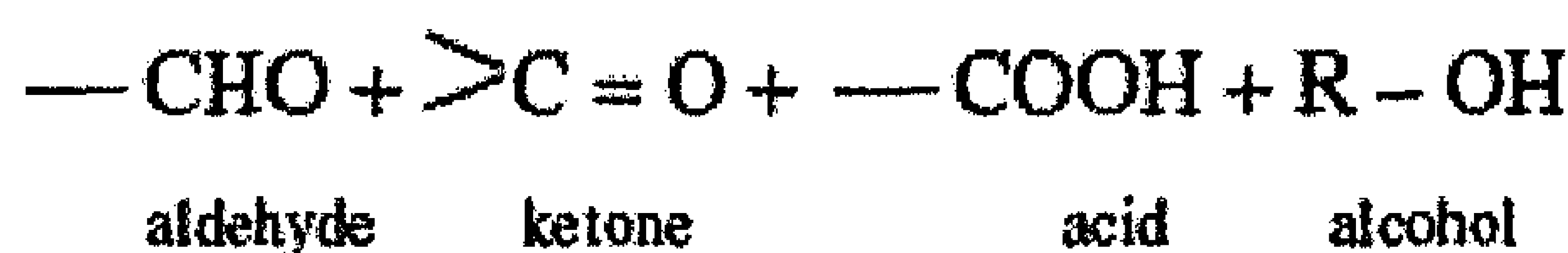
2- زرنخة الدهون المتأكسدة **Oxidative rancidity** : وتحصل نتيجة التحلل الجزيئي لأكسدة الحوامض الدهنية غير المشبعة والتي تؤدي الى تكوين مركبات الايبوكسايد Epoxides والبيروكسايد Peroxide بواسطة الجذور الحرة ،واذا تم حصولها في الخلايا يؤدي الى تلف اغشية الخلايا وموتها.





Hydroperoxides





وتستخدم بعض المضادات للأكسدة كمضافات غذائية مثل بيوتيل هيدروكسي انيسول Butylated hydroxyl anisol(BHA) و بيوتيل هيدروكسي تلوين Butylated hydroxyl toluene(BHT) .

سؤال (11): هل تحصل اكسدة الدهون Oxidation في الجسم ؟

الجواب :

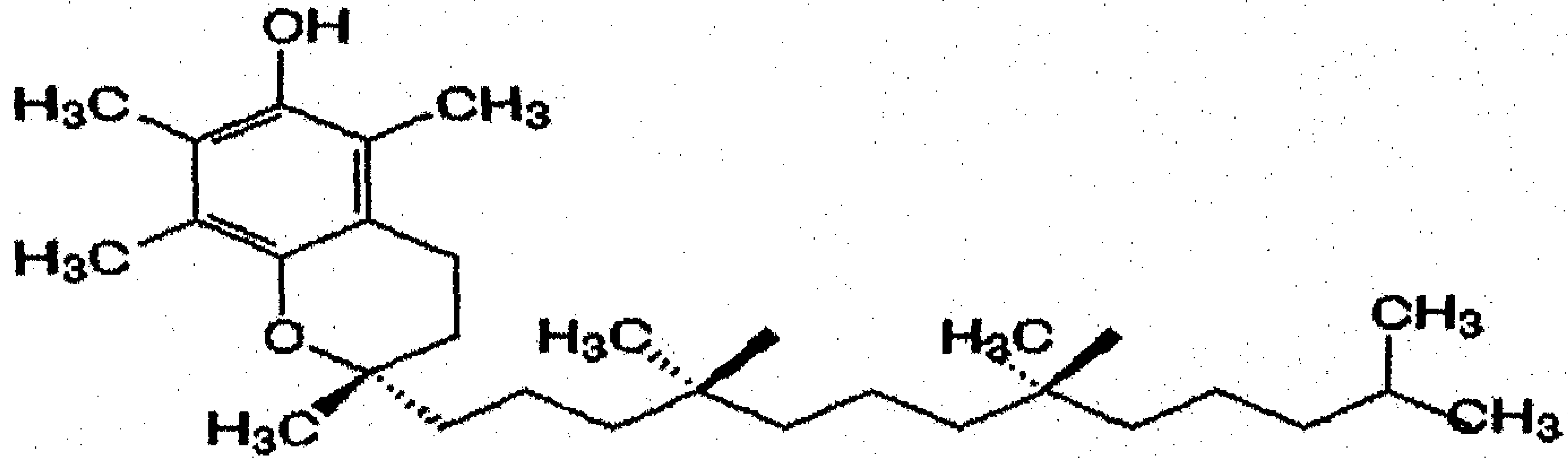
نعم تحصل اكسدة الدهون في الجسم لتكون ما يسمى فوق الاكسدة Peroxidation والتي تكون الجذور الحرة Free radical و تكون خطرة Harmful جدا على الجسم ،لكن وجود مواد طبيعية مضادة للأكسدة في الجسم تقلل من خطورة الجذور الحرة مثل فيتامين اي Vitamin E ،انزيم السوبر اوكسايد ديس ميوتيس Superoxide dismutase واخرى .

سؤال (12): لماذا يتم إضافة فيتامين اي Vitamin E الى الزيوت والدهون التجارية ؟

الجواب :

لمنع حدوث زرنخة الدهون المتأكسدة Oxidative rancidity بسبب احتواء الدهون على نسبة عالية من الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة

التي تكون سهلة الاكسدة ،لذلك يعمل فيتامين Polyunsaturated fatty acid أي كمضاد للأكسدة ومنع تكون المركبات الحلقية المسؤولة عن الزرنخة.



Vitamin E (α-tocopherol)

سؤال(13): لماذا ينصح بعدم استخدام الزيوت او الدهون في الطبخ لأكثر من مرة واحدة ؟

الجواب :

اعادة تسخين الدهون او الزيوت تؤدي الى حدوث حالة البلمرة Polymerision الى المركبات الهيدروكاربونية الحلقية لتعطي لون وطعم غير جيد الى الزيت ،والكثير من الزيوت تملك حوامض دهنية مشبعة لها القابلية على حصول حالة البلمرة.

سؤال (14): هل تعاني الدهون عمليات الهدرجة Hydrogenation **؟**

الجواب :

نعم تحصل عملية هدرجة الى الاحماض الدهنية غير المشبعة Unsaturated fatty acid بوجود النيكل كعامل مساعد Nickel catalyst ليتكون احماض دهنية مشبعة Saturated fatty acid و الدهون الصالحة للأكل Edible fat مثل بعض الاجبان .

سؤال (15): عدد فقط الاختبارات الخاصة بنقاوة الدهون ؟

الجواب :

1- عدد الصوبنه Saponification number .

2- عدد الحامض Acid number .

3- عدد ريشيرت –ميسيل Reichert-Meissl number .

4- عدد الايودين Iodine number .

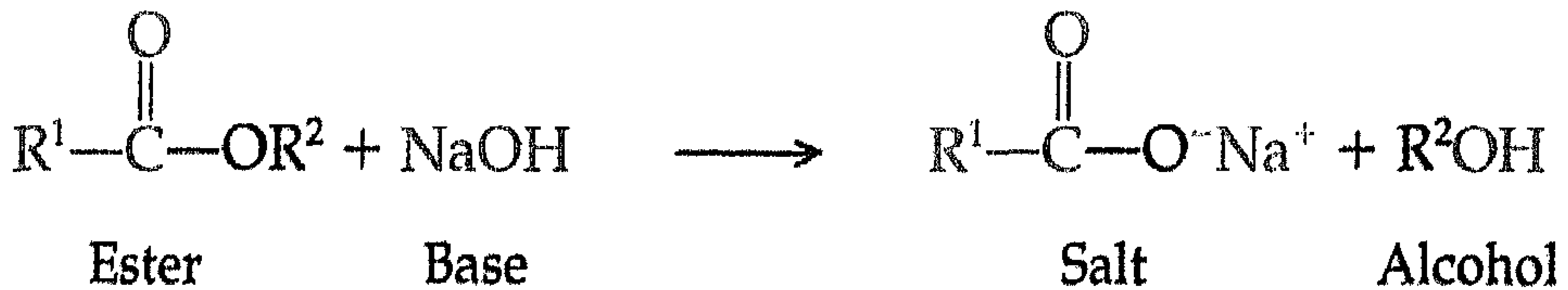
5- عدد البولنسكي Polenske number.

6- عدد الاسيتايل Acetyl numb.

سؤال (16): عرف عدد الصوبنه Saponification number ؟ وما فائدته؟

الجواب :

عدد الصوبنه **Saponification number(S.N.)** : هو تحلل الدهن بواسطة القاعدة ويعرف بانه عدد المليغرامات من هيدروكسيد البوتاسيوم KOH المتطلبة لصوبنة الاحماض الدهنية الحرة Free والمرتبطة Combined في واحد غرام من الدهن.



ويستخدم عدد الصوبنه لمعرفة الوزن الجزيئي للدهن وان العلاقة عكسية بين عدد الصوبنة والوزن الجزيئي ،وهكذا الدهون الحاوية على السلاسل الطويلة Long chain من الاحماض الدهنية ،تملك وزن جزيئي اكثر وعدد صوبنة اقل بينما العكس للدهون الحاوية على الحوامض الدهنية المتوسطة والقليلة ،لذلك عدد الصوبنة يشير الى معدل حجم الاحماض الدهنية او كمية الاحماض الدهنية القصيرة الموجودة .وهناك بعض الامثلة على ذلك :

1- الدهون البشرية Human fat تملك عدد صوبنه مقداره 194 -198 : تملك حامض البالمتيك (16 ذرة كاربون) وحامض الاستيريك Steric acid (18 ذرة كاربون).

2- زيت جوز الهند Coconut oil تملك عدد صوبنه مقداره 250 -260 (سلسلة متوسطة للأحماض الدهنية مثل حامض لايوريك Lauric (12 ذرة كاربون) وحامض مايريستيك Myristic (14 ذرة كاربون).

3- دهون الزبد Butter fat تملك عدد صوبنه مقداره 230 -240 (يحتوي سلسلة قصيرة للأحماض الدهنية مثل حامض بيوتيرك Butyric (4 ذرات كاربون) وحامض كابرويك Caproic acid (4 ذرات كاربون).

سؤال (17): عرف عدد الحامض Acid number؟ وما فائدته؟

الجواب :

عدد الحامض Acid number : مقدار المليغرامات من هيدروكسيد البوتاسيوم KOH المتطلبة لمعادلة الحوامض الدهنية الحرة الموجودة في غرام واحد من الدهن وعدد الحامض يشير الى مقدار الزرنخة Rancidity التي تعود الى الاحماض المؤكسدة الحرة المتكونة وعدد الحامض يتناسب تناسبا طرديا مع الزرنخة .

ان عدد الحامض للزبد الجديد Fresh 0,45 ، بينما في حالة الزرنخة 35، اما الزيوت المكررة Refined oils لا تحصل بها ولا تملك عدد حامض بسبب عدم امتلاكها احماض دهنية حرة .

سؤال (18): عرف عدد ريشيرت – ميسيل Reichert-Meissl number(RM)؟ وما فائدته؟

الجواب :

عـدد ريشـيرت – ميسـيل **Reichert-Meissl number(RM)** : عـدد المليلترات من القاعدة هيدروكسيد البوتاسيوم KOH (بتركيز 0.1 نورمالي) المتطلبة لمعادلة الحوامض الدهنية الذائبة Soluble والمتطايرة Volatile خلال التقطير من خمسة غرام من الدهون وبذلك يستخدم في قياس كمية الاحماض الدهنية المتطايرة الذائبة وللتحقق من نقاوة الزبد وان قيم عدد ريشيرت – ميسيل لبعض الدهون كالاتي :

1- عدد ريشيرت – ميسيل لدهون الزبد Butter fat = 25 – 30 .

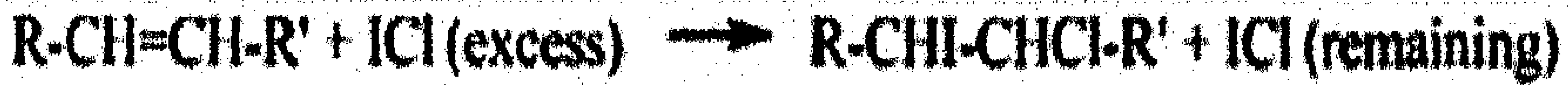
2- عدد ريشيرت – ميسيل لزيت جوز الهند Coconut oil = 6 – 8 .

3- الدهون الاخرى الصالحة للأكل Edible fat = اقل من واحد .

سؤال (19): عرف عدد الأيودين Iodine number ؟ وما فائدته؟

الجواب :

عدد الأيودين **Iodine number** :عدد غرامات الأيودين المتصة بواسطة 100 غرام من الدهن ويستخدم لمعرفة الدهون المشبعة من غير المشبعة ويتناسب تناسبا طرديا مع الدهون غير المشبعة (عدد الاواصر المزدوجة)،ويمكن توضيح عملية الأيودين من خلال المعادلة التالية :



$$R\text{-}CH=CH\text{-}R' + ICl\ (excess) \longrightarrow R\text{-}CHI\text{-}CHCl\text{-}R' + ICl\ (remaining)$$



$$ICl(remaining) + KI \longrightarrow I_2 + KCl$$



$$I_2 + 2NaS_2O_3 \longrightarrow Na_2S_2O_6 + 2NaI$$

وان قيم عدد عدد الأيودين لبعض الدهون كالاتي :

1- عدد الأيودين لزيت بذور القطن Cotton seed oil = 103 – 111 .

2- عدد الأيودين لزيت الزيتون Olive = 78 – 88 .

3- عدد الأيودين لدهون الزبد Butter fat = 25 – 28 .

4- عدد الأيودين لزيت جوز الهند Coconut oil = 7 – 10 .

سؤال (20): عرف عدد البولنسكي Polenske's number؟

الجواب :

عدد البولنسكي Polenske's number : عدد الملغرامات من هيدروكسيد البوتاسيوم KOH (بتركيز 0.1 نورمالي) المتطلبة لمعادلة الحوامض الدهنية غير الذائبة (التي لا تتطاير خلال التقطير بالبخار) والماء غير المذاب من خمسة غرام من الدهون .

سؤال (21): عرف عدد الاسيتايل Acetyl number ؟

الجواب :

عدد الاسيتايل Acetyl number : عدد المليغرامات من هيدروكسيد البوتاسيوم KOH المتطلبة الى معادلة حامض الخليك Acetic acid بواسطة الصوبنة لواحد غرام من الدهون بعد عملية الاستله ويستخدم لقياس الحوامض الدهنية الحاوية على مجاميع الهيدروكسيل وان قيم عدد الاسيتايل Acetyl number لبعض الدهون كالاتي :

1- عدد الاسيتايل Acetyl number لزيت الخروع Castor oil = 150 .

2- عدد الاسيتايل Acetyl number لزيت الزيتون Olive = 11 .

1-3- الدهون المركبة Compound او المعقدة Complex

سؤال (22): ماهي الدهون المركبة Compound او المعقدة Complex ؟

الجواب :

الدهون المركبة **Compound** او المعقدة **Complex** : هي الدهون التي تتكون من استرة الحوامض الدهنية مع الكليسيرول Glycerol او الكحولات الاخرى وتحتوي على مجاميع اخرى مثل حامض الفوسفوريك Phosphoric acid ، الدهون السكرية Glycolipid البروتينات الدهنية Lipoproteins ودهون السلفو Sulfolipid .واعتمادا على المجاميع المرتبطة قسمت الى :

1- دهون الفوسفو Phospholipids [كليسيرول + حوامض دهنية (اثنين)+ حامض الفوسفوريك(PO_4) - قاعدة نايتروجينية] .

2- الدهون غير المفسفرة Non phosphorelated lipids (الدهون السكرية Glycolipid).

سؤال (23): عدد وضائف دهون الفوسفو Phospholipids ؟

الجواب :

1- دهون الفوسفو ضرورية في تصنيع البروتينات الدهنية Lipoproteins المختلفة.

2- تساعد في تكوين جدار واغشية الخلايا .

3- تنضم نفاذية الاغشية Membrane permeability .

4- تساعد في نقل الدهون .

5- لها دور في نقل الالكترونات .

6- تعمل كمرافق انزيمي Cofactor لبعض الانزيمات .

7- تعتبر كمادة اساس (ركيزة) Precursor للبروستوكلاندينات Prostaglandins .

8- دهن الفوسفو الليسيثين :

- يدخل في تكوين الطبقة المبللة والحافظة للتـ ـتر الموجودة في الرئتين Lung surfactant، والتي تتكون من ـاي بالميتويال ليسيثين Dipalmitoyl lecithin والتي نقصها تسبب ، تلازمة امراض التنفس Respiratory distress syndrome(RDS) ـ ـد الرضع، مما يؤدي إلى انهيار الرئة Lung .

- الكولين Choline يعمل كعامل مستهلك ن Lipotropic factor وبذلك يمنع من تكوين دهون الكبد Fatty

- الاسيتايل كولين Acetyl choline ، ـل ـبي Neurotransmitter.

9- دهن الفوسفو السيفالين Cephalin :

- له دور مهم في تخثر الدم od coagulation الثرومبوبلا، ـتين Thromboplastin يتكون بواسطة السيفالي ..

- يساعد في هضم وامتصاص الدهون .

10- البلازموجينات Plasmalogenes :

- تنشط الصفائح الدموية Platelets وتلعب دور جمع الد من خلال عملية التخثر .

- لها دور في الالتهابات Inflammation والاستجابات Allergic responses

11- الكارديوليبينيس Cardiolipins :

- يعمل كمستضد Antigenic ولذلك يستـ ختبار مرض الزهري Syphilis

- يساعد في نقل الالكترونات .

12- الفوسفواينوسيتول Phosphoinositol :

- الفوسفواينوسيتول ينشطر الى ثنائي اسايل كليسيرول Diacylglycerol واينوسيتول ثلاثي الفوسفيت Inositol triphosphate وكلاهما يعملان كناقل ثانوي Second messenger للهرمونات مثل اوكسي توسين Oxytocin والفاسوبريسين Vasopressin .

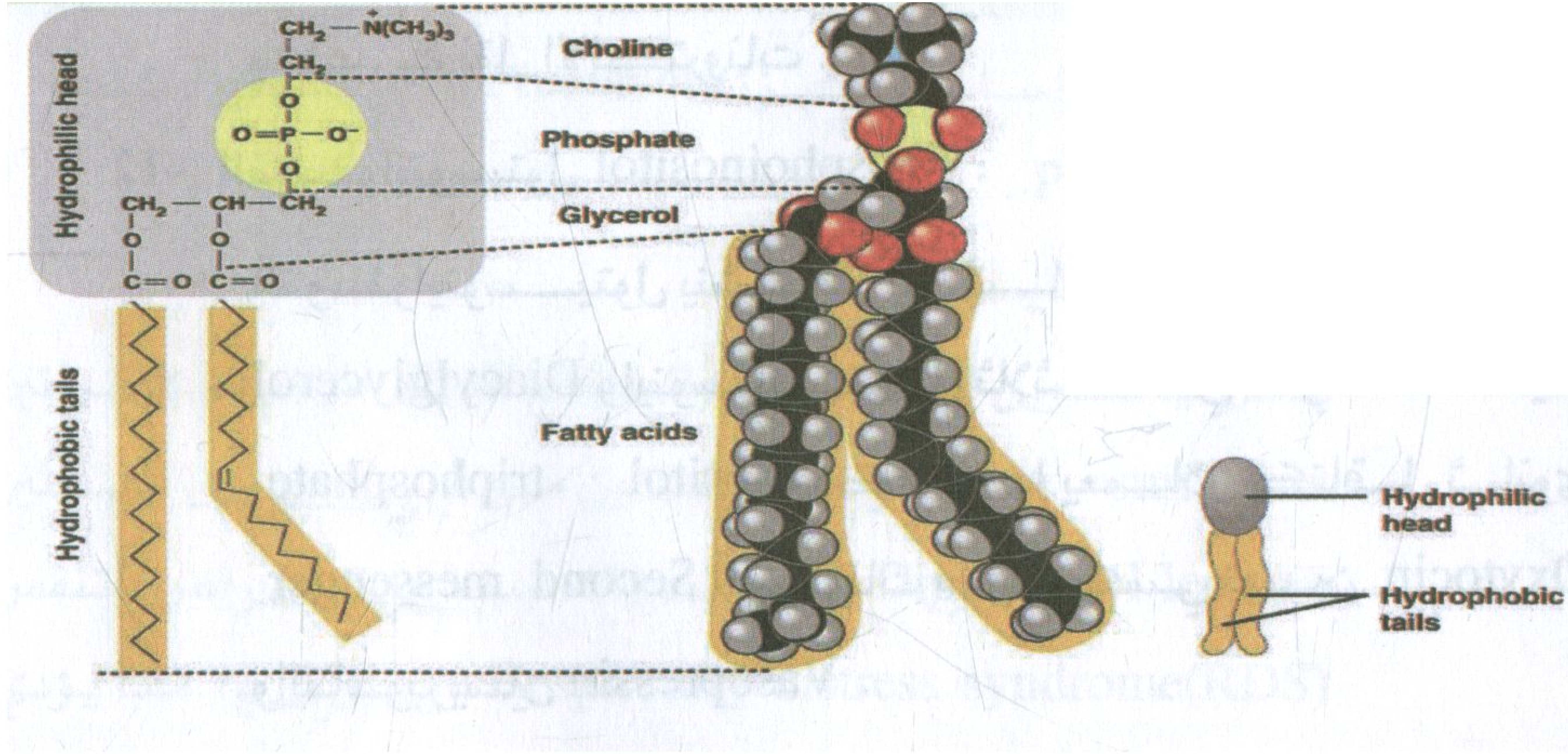
13- سفنكومايلين Sphingomyeline :

- كعامل استحلاب Emulsifying agents .
- نسبة الليسيثين Lecithin(L) الى سفينكومايلين Sphingomyeline(S) في السائل الذي يحيط بالجنين Amniotic fluid يحدد نضوج الرئة Lung maturity، لذلك عندما تكون نسبة L/S اكبر من اثنين تشير الى نضوج رئة الجنين Fetal lung maturity .
- تعمل كعوازل عصبية Nerve insulators .

سؤال (24): تكلم عن دهون الفوسفو Phospholipids ؟

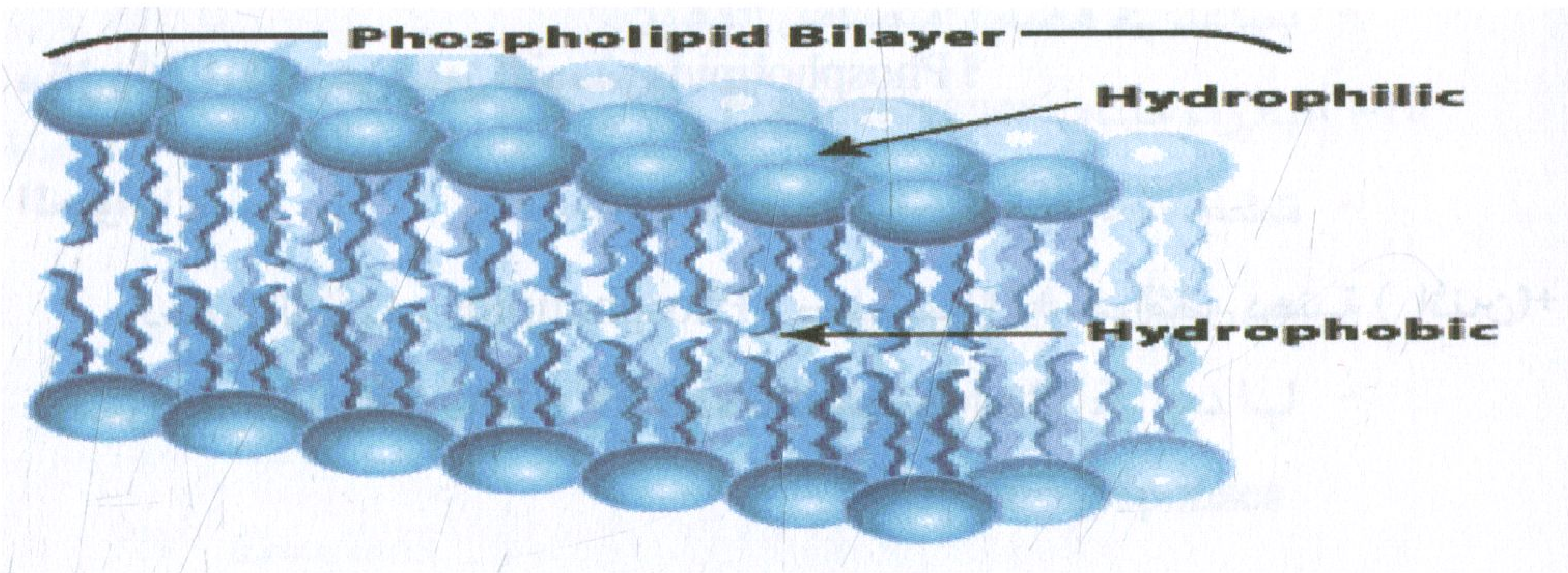
الجواب :

دهون الفوسفو Phospholipids [كليسيرول + حوامض دهنية (اثنين)+ حامض الفوسفوريك(PO_4) - قاعدة نايتروجينية] مثل :

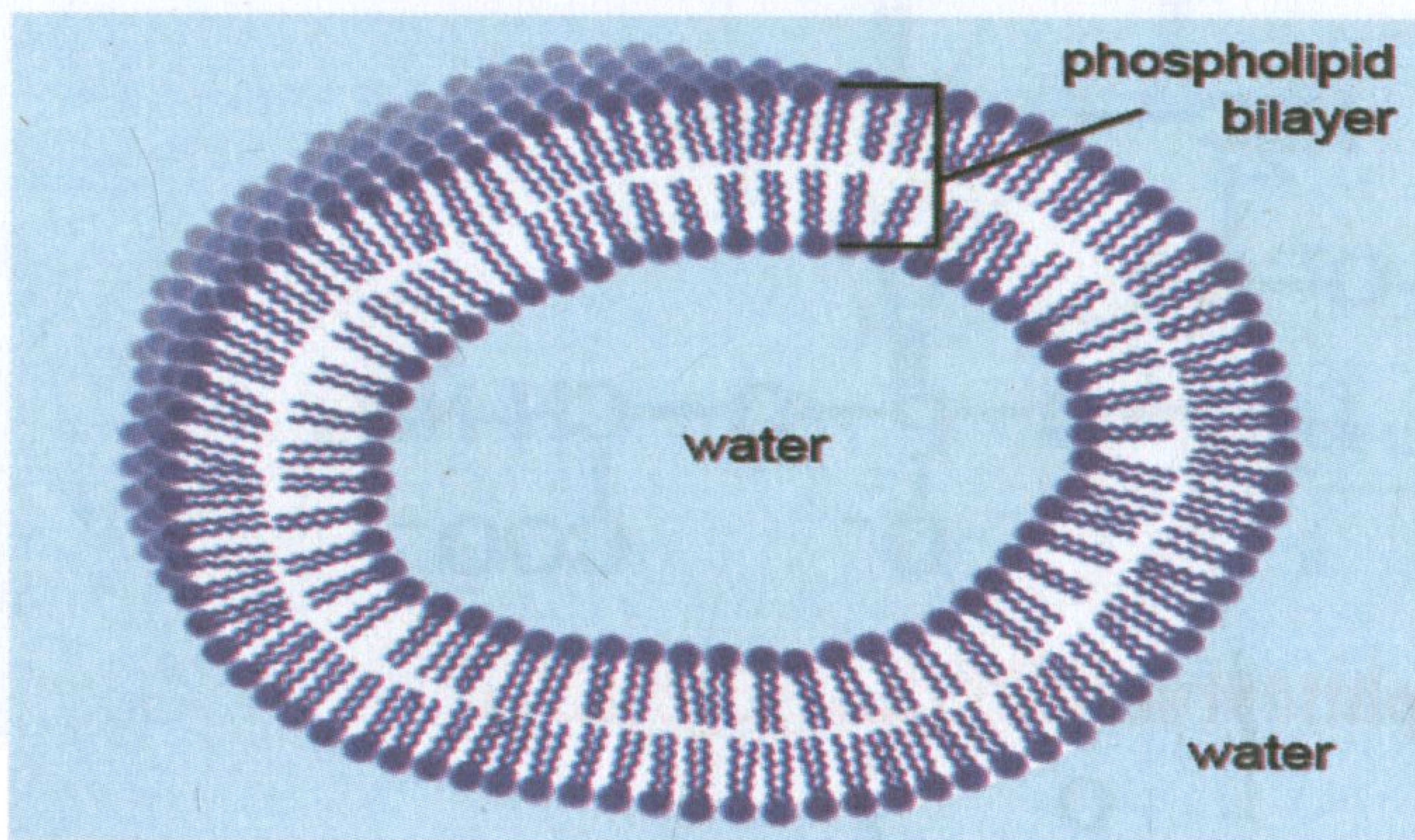


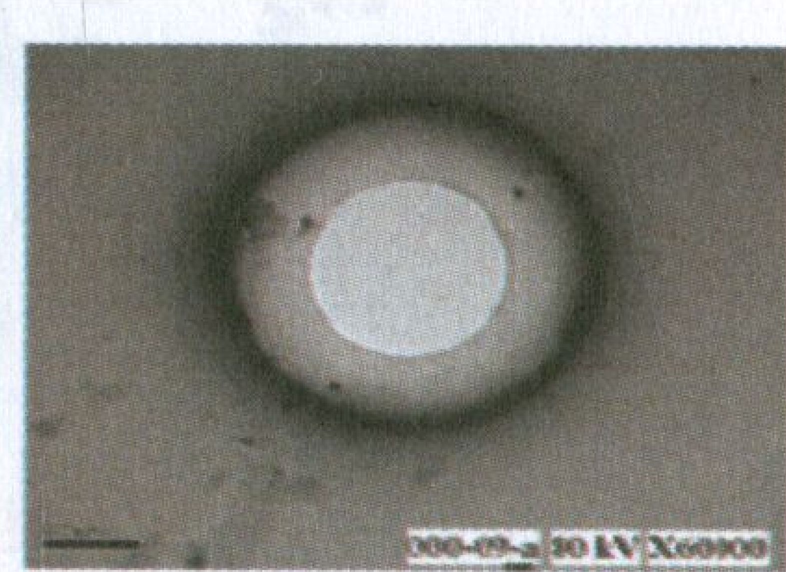
دهون الفوسفو Phospholipids

تملك خواص قطبية (Hydrophilic) من خلال احتوائها على مجموعة الفوسفيت (PO_4) في الراس Head، وخواص غير قطبية (Hydrophilic) من خلال احتوائها على الاحماض الدهنية في الذيل Tail (لذلك لها خواص قطبية وغير قطبية Amphipathic) والدهون الفوسفاتية تستخدم كعوامل استحلاب Emulsifying agents والتي تساعد في الهضم والامتصاص ولها دور مهم في جدار واغشية الخلايا وهنا تعرف دهون الغشاء Membrane lipids ومرتبة بشكل ثنائي الطبقة كما في الشكل التالي :



وتاخذ الدهون الفوسفاتية شكل دائري في الماء كما في شكل التالي :



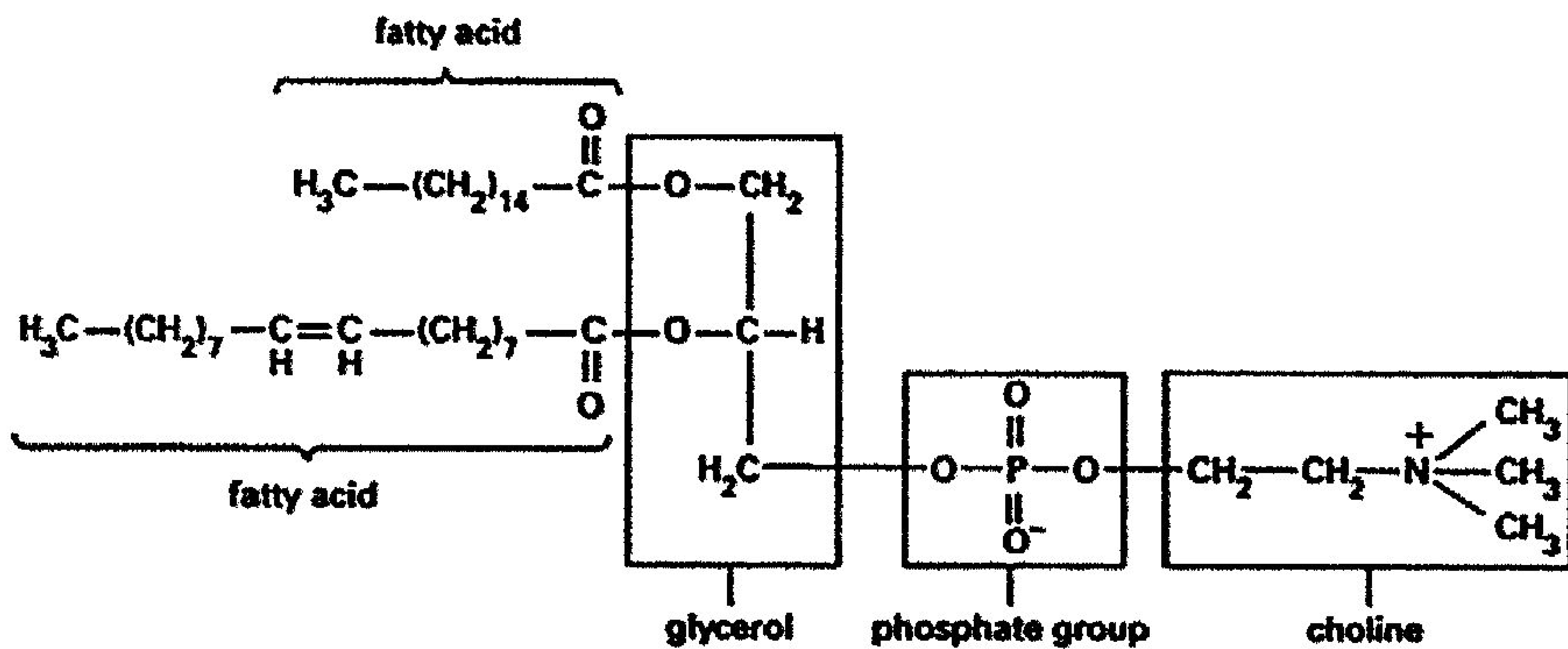


TEM image of a liposome at 60,000x magnification

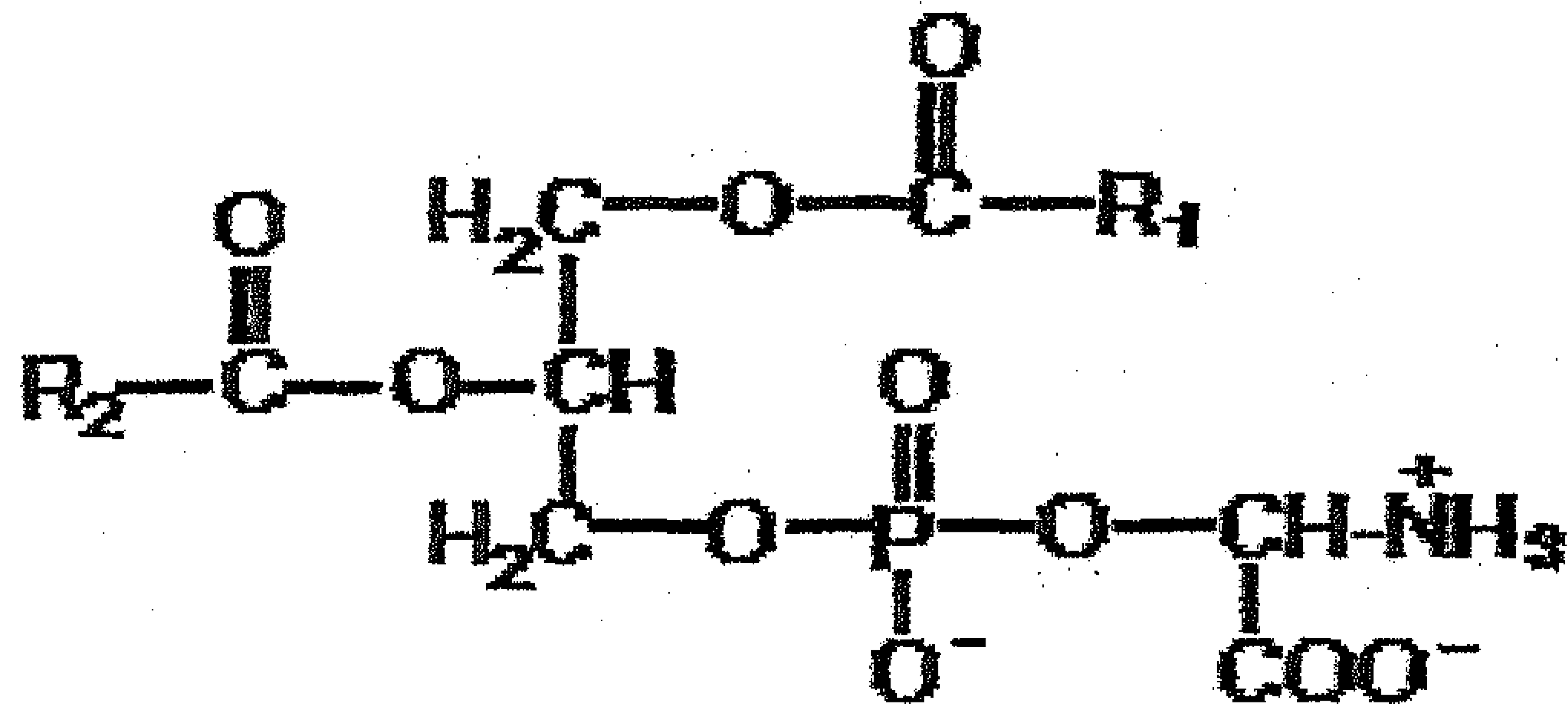
وتقسم الدهون الفوسفاتية الى :

1- كليسروفوسفاتيد **Glycerphosphatide** حاوية على النليتروجين :

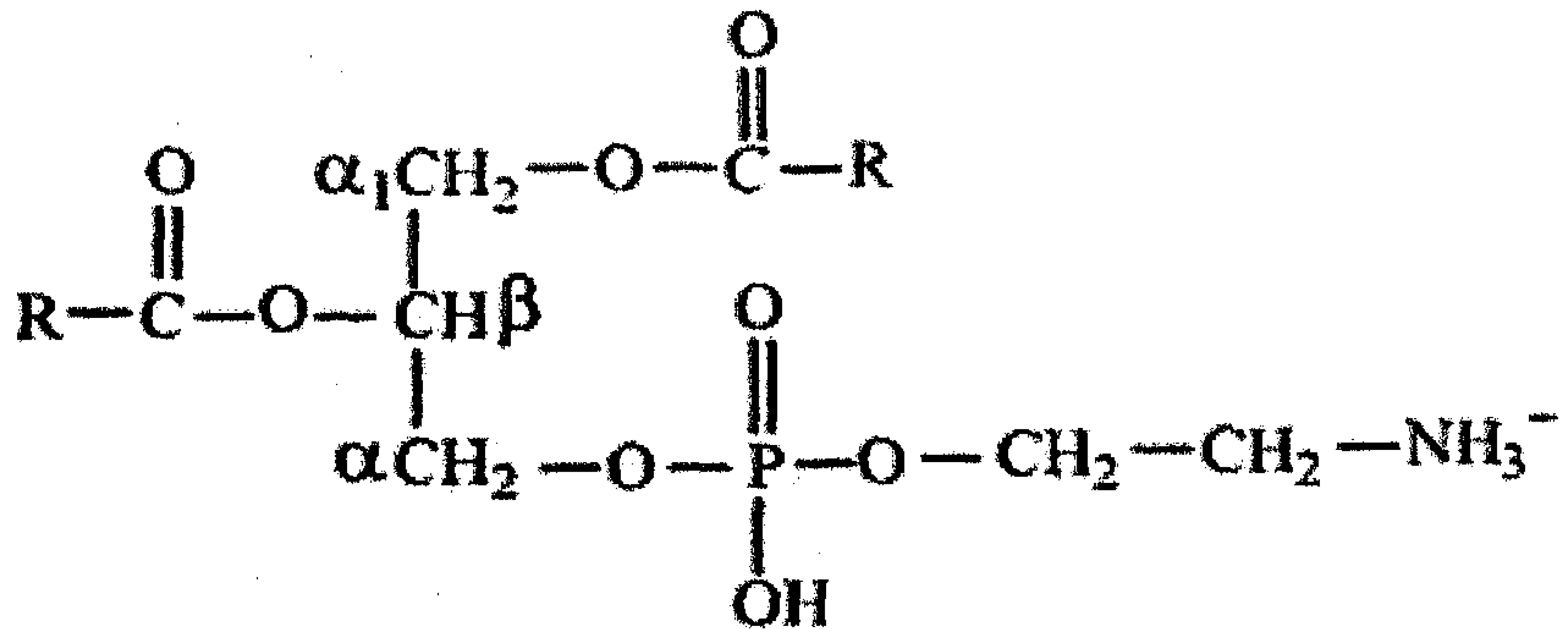
مثل ليسيثين Lecithin ، فوسفوتايديل سيرين Phosphtidyl serine والسيفالين Cephalin



Lecithin ليسيثين

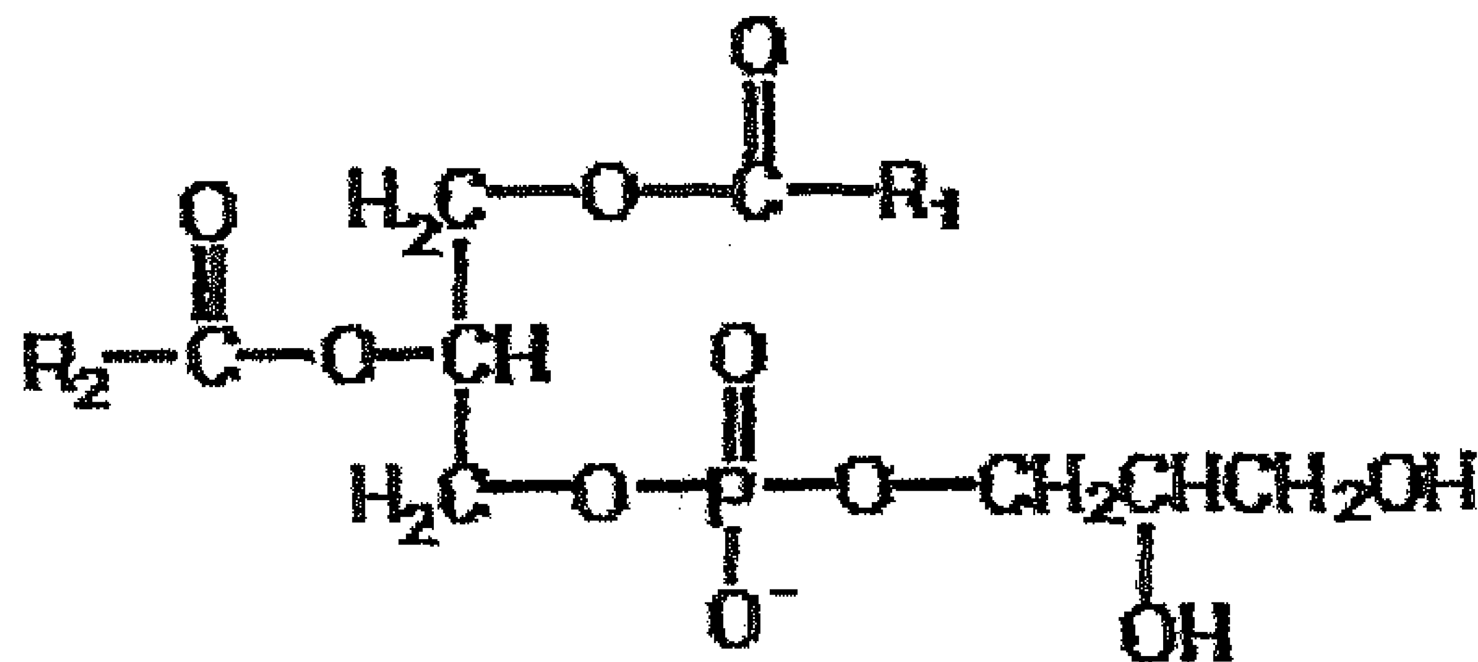


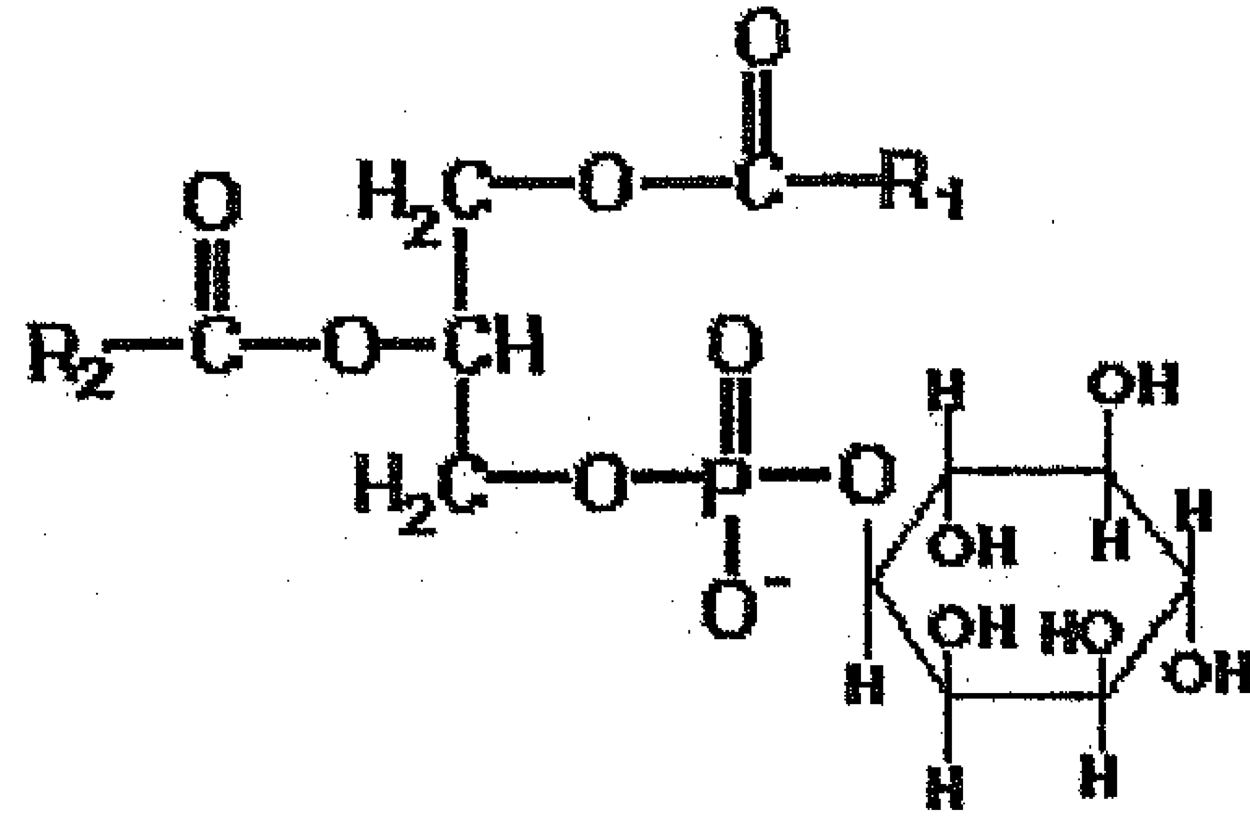
Phosphtidyl serineفوسفوتايديل سيرين



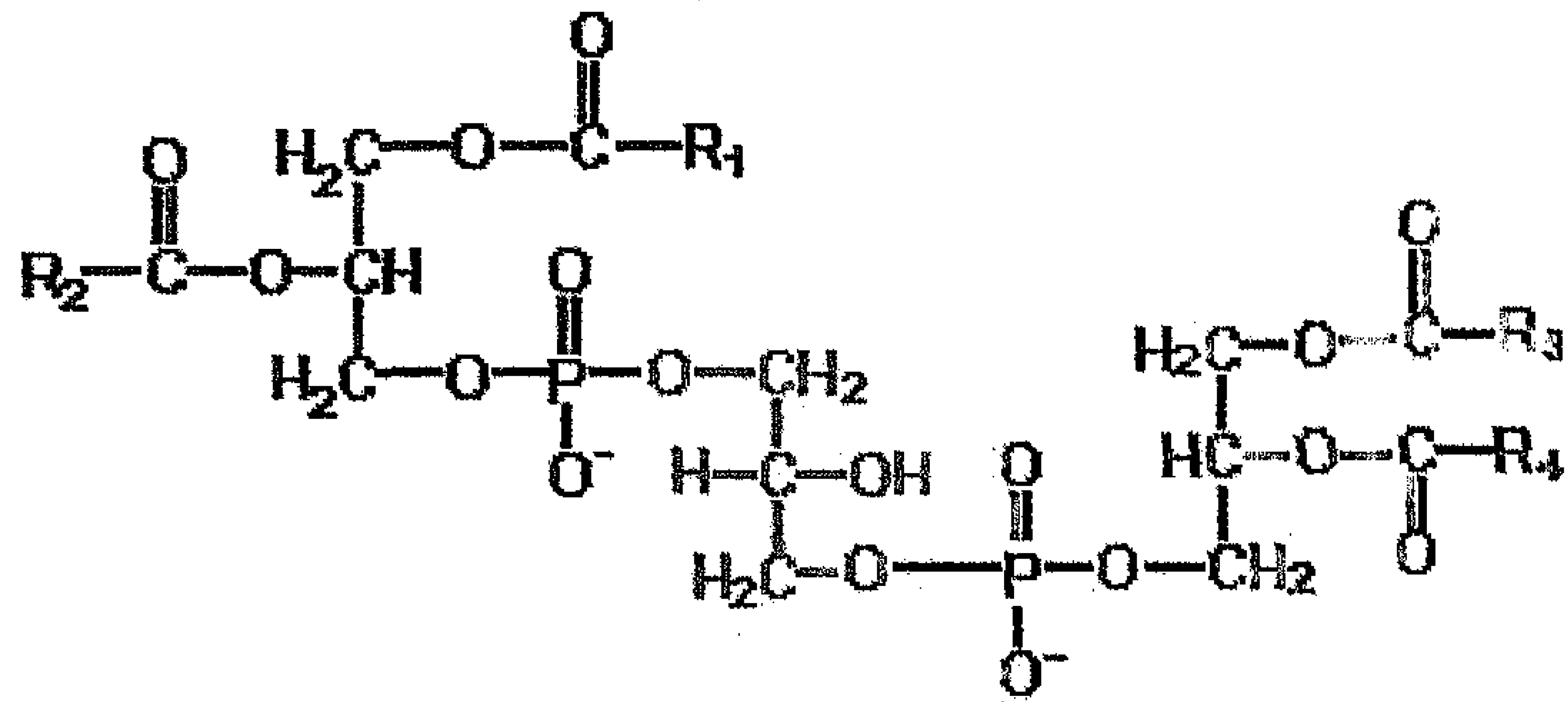
Cephalin السيفالين

2- كليسروفوسفاتيد Glycerphosphatide غير حاوية على النايتروجين: (مثل فوسفاتيديل كليسرول Phosphotidyl glycerol ، فوسفاتيديل اينوسيتول Phosphotidyl inositol وثنائي فوسفاتيديل كليسرول Diphosphotidyl glycerol).



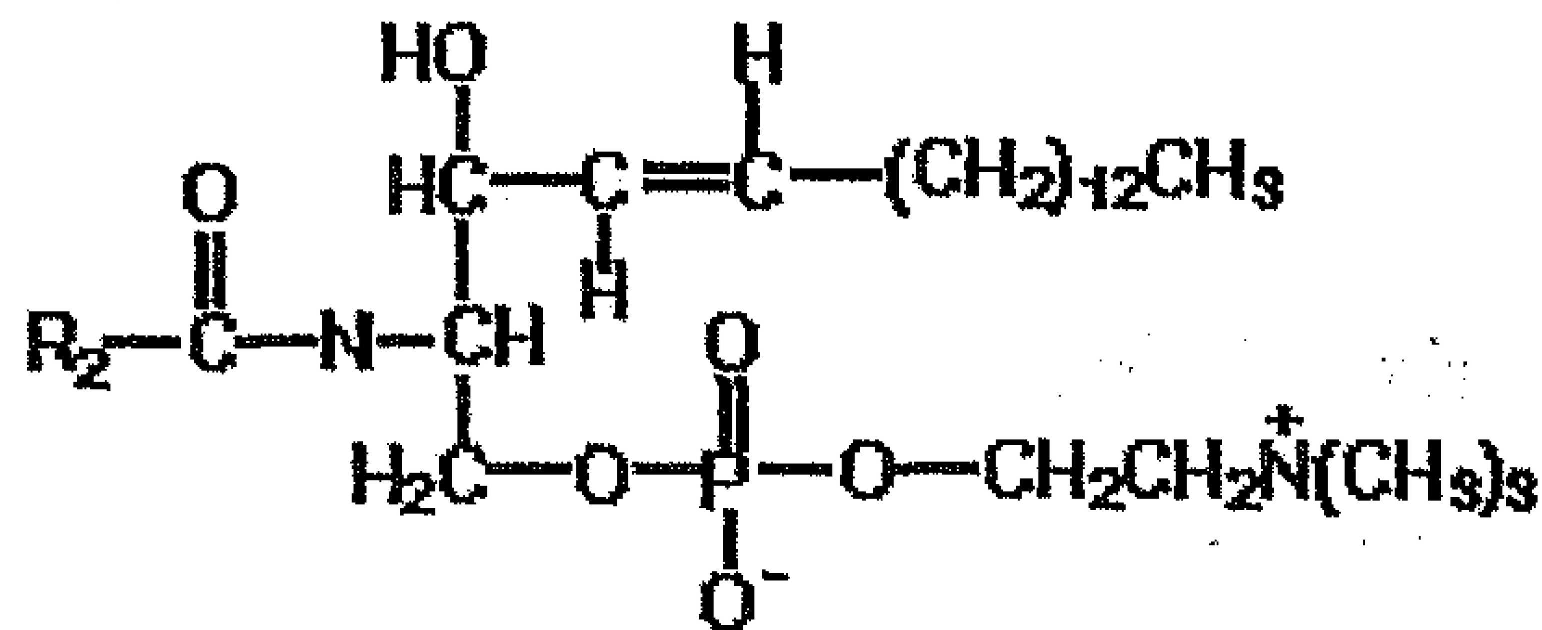


Phosphotidyl inositol فوسفاتيديل اينوسيتول



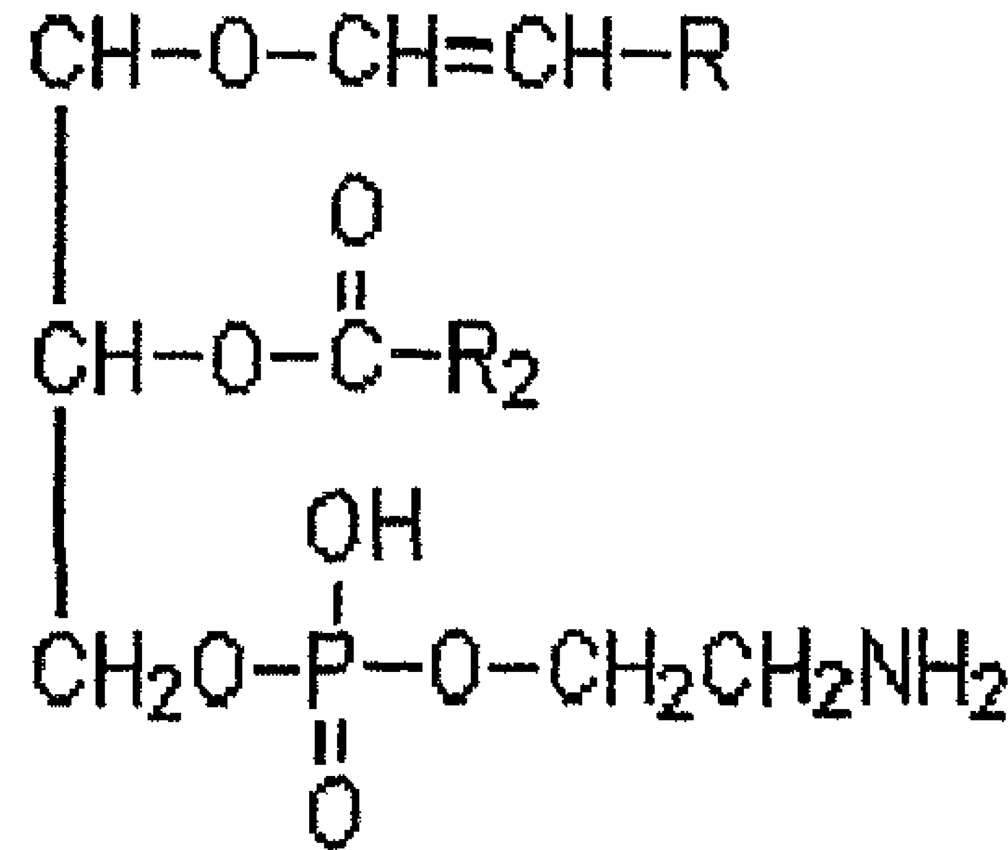
Diphosphotidyl glycerol ثنائي فوسفاتيديل كليسرول

3- فوسفوسفنكوسايد **Phosphosphingosid**: مثل سفنكومايلين Sphingomyelin موجود في النظام العصبي) .



4- البلازمالوجين **Plasmalogen** : يتكون من كليسيرول – احماض دهنية اثنين – حامض الفوسفوريك – كولين او ايثانول امين (مثل كولين بلازمالوجين plasmalogen Colline وايثانول امين بلازمالوجين Ethanolamin plasmalogen. تتواجد البلازمالوجينات في الدماغ Brain ، عضلات القلب Heart muscle والكبد. الرابطة

التي تربط الحامض الدهني مع الكليسيرول رابطة ايثرية Ether linkage وليس رابطة استرية Ester .



ايثانول امين بلازمالوجين Ethanolplasmalogen

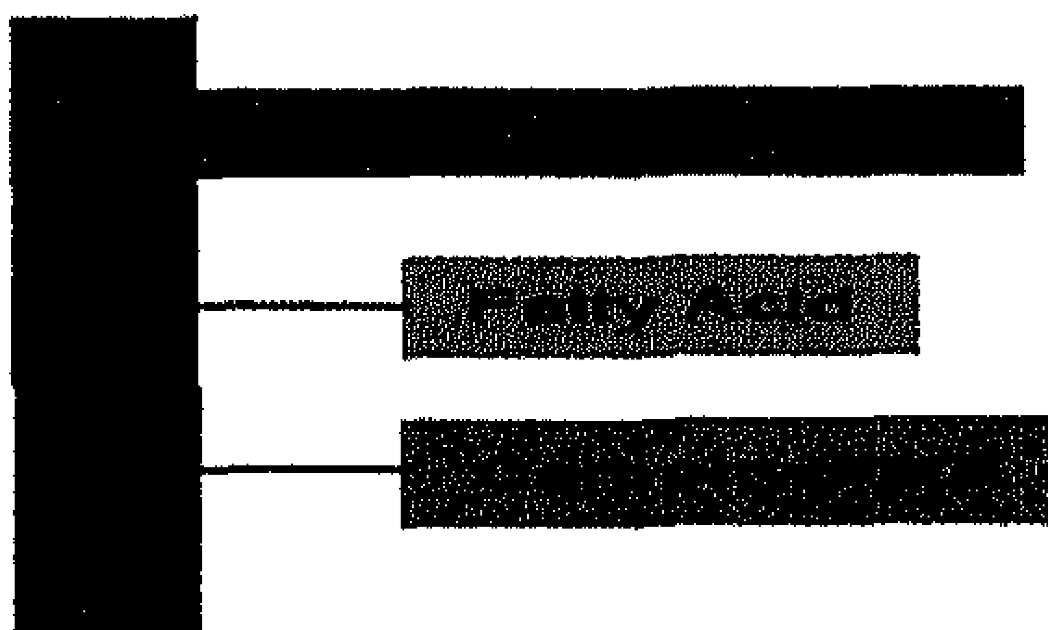
سؤال (25): تكلم عن الدهون غير المفسفرة Non phosphorelated lipids ؟

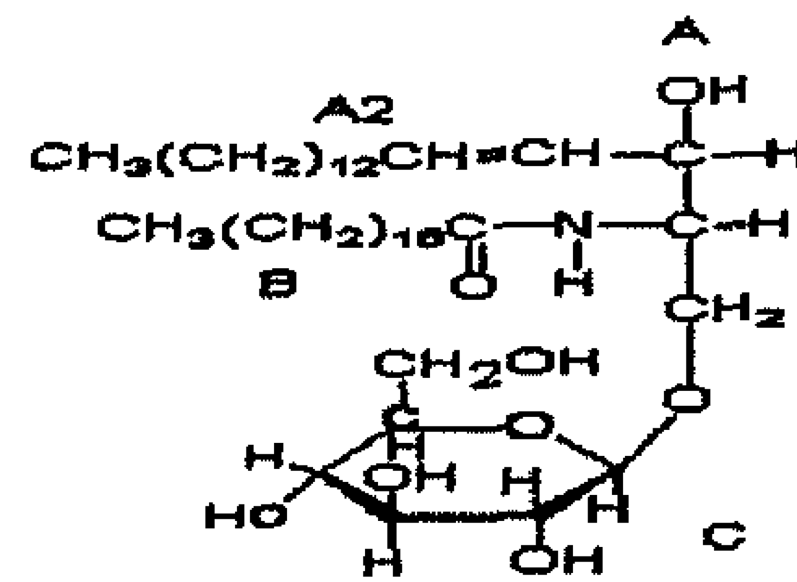
الجواب :

الدهون غير المفسفرة Non phosphorelated lipids مثل :

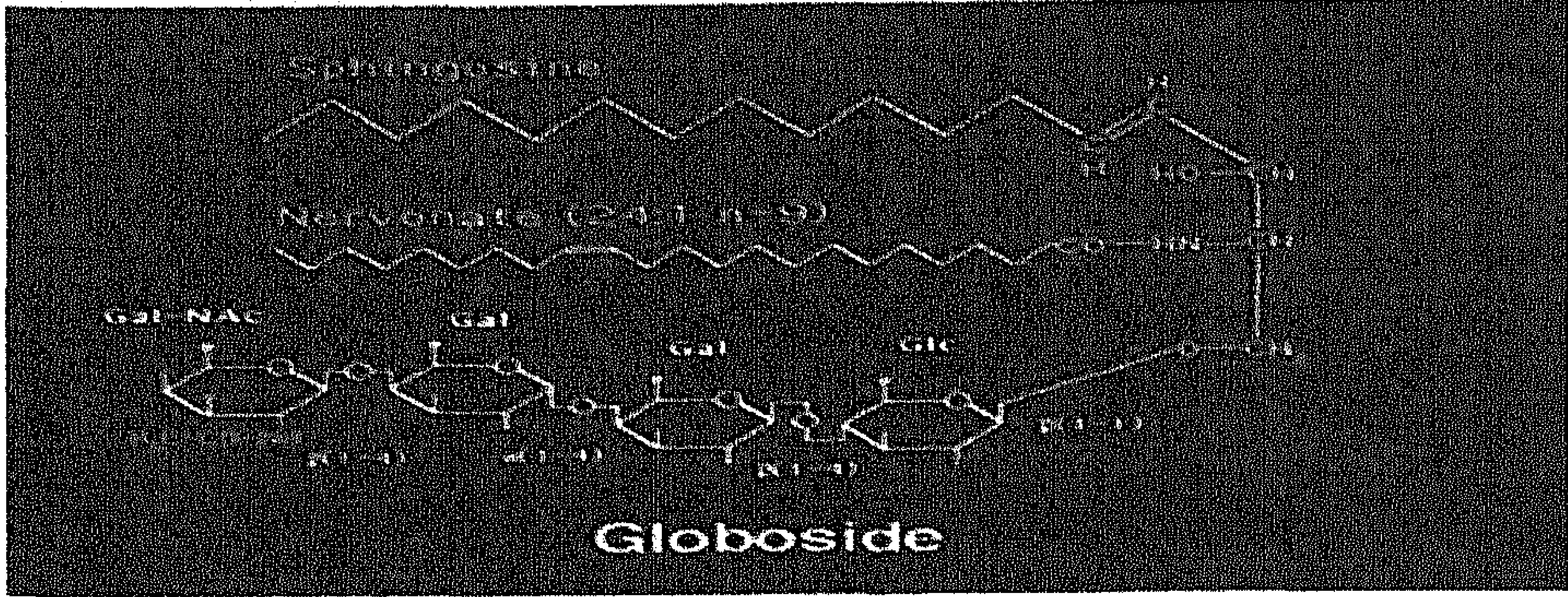
1- دهون سكرية اسفنجية Glycosphingolipids (مثل سيروبروسايد Cerobrosides، كلوبوسايد Globoside كانكلايوسايد Ganglioside).

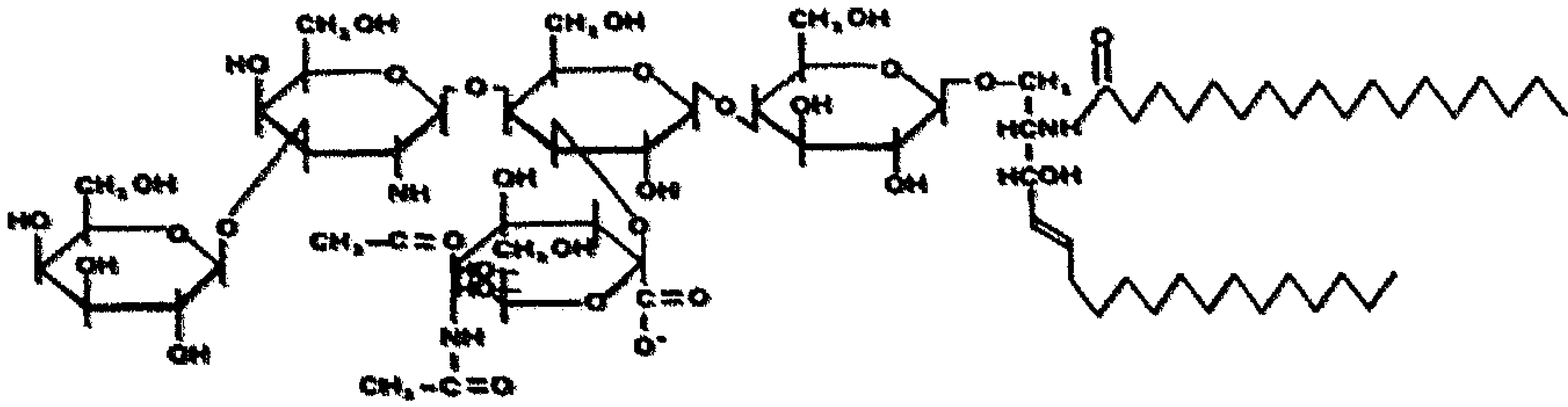
Glucocerebroside





C. Ophardt, c. 2003





Ganglioside كانكلايوسايد

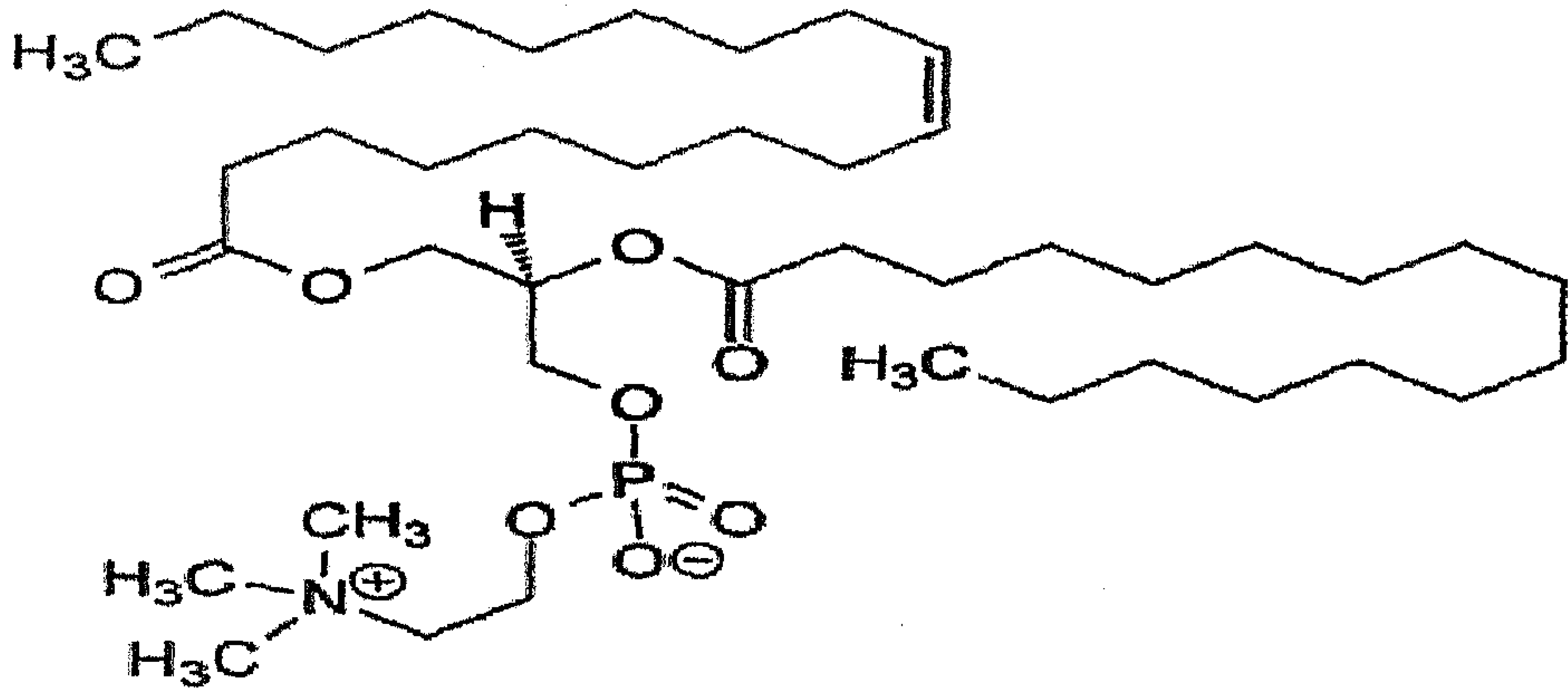
2- دهون كبريتية Sulpholipids (مثل سلفيتيد سيروبروساايد Sulfated cerobrosides ، سلفيتيد كلوبوساايد Sulfated globoside سلفيتيد كانكلايوساايد Sulfated ganglioside).

سؤال (26): عرف الليسيثين Lecithin واذكر وظائفه ؟ وخواصه الكيميائية ؟

الجواب :

يعرف الليسيثين بانه احد انواع دهون الكليسيروفوسفو Glycerophospholipids (من الدهون المركبة) يحتوي في تركيبه على الكليسرول وحوامض دهنية (غير قطبية) وعلى الكولين Cholin (قاعدة نايتروجينية N-base) القطبية واصل كلمة الليسيثين مشتقة من الكلمة الاغريقية صفار البيض Lekithos=egg yolk واكتشف في عام 1870 من قبل العالم الالماني الكيميائي ارنت هوب سيلير Ernst Hope-Selyer ، يتواجد

بشكل واسع جدا في الخلايا الحيوانية مثل خلايا الكبد Liver ، الدماغ Brain، الانسجة العصبية Nerve tissues ، النطفة Sperm وصفار البيض Egg-yolk ويتواجد ايضا في النباتات وبشكل رئيسي في الجذور Seeds والبراعم Sprouts، وله التركيب الكيميائي التالي:



يملك وظائف كثيرة منها :

1- موجود في الاغشية الخلوية (الكبد Liver ،الانسجة العصبية Nervous tissue).

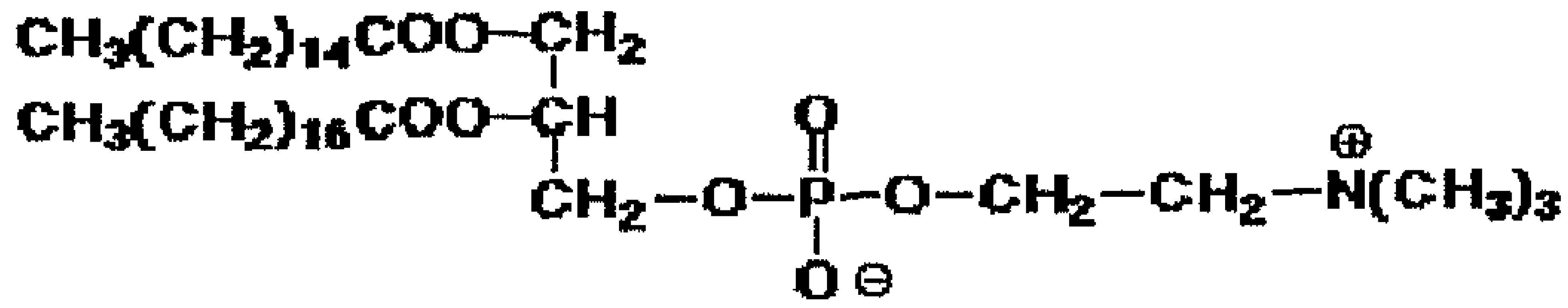
2- يتضمن في تكوين الكولسترول المؤستر والبروتينات الدهنية.

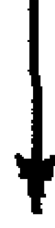
3- يدخل في تكوين الطبقة المبللة والحافظة للتوتر الموجودة في الرئتين Lung surfactant ،والتي تتكون من داي بالميتويل ليسيثين Dipalmitoyl lecithin ، الكليسيرول فوسفوتايديل Phosphotidyl glycerol والكولسترول Cholesterol وطبقة من البروتينات اي، بي، وسي A,B,C ،و يؤدي الخلل في التصنيع الى تطورات حصول متلازمة ضيق التنفس Respiratory distress syndrome(RDS) .

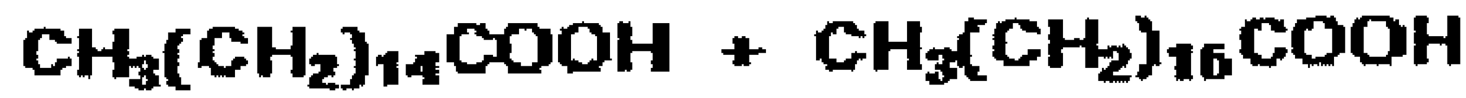
4- يسيطر على تكوين الخواص القطبية وغير القطبيةAmphipathicللحويصلات Micells في عملية هضم وامتصاص الدهون.

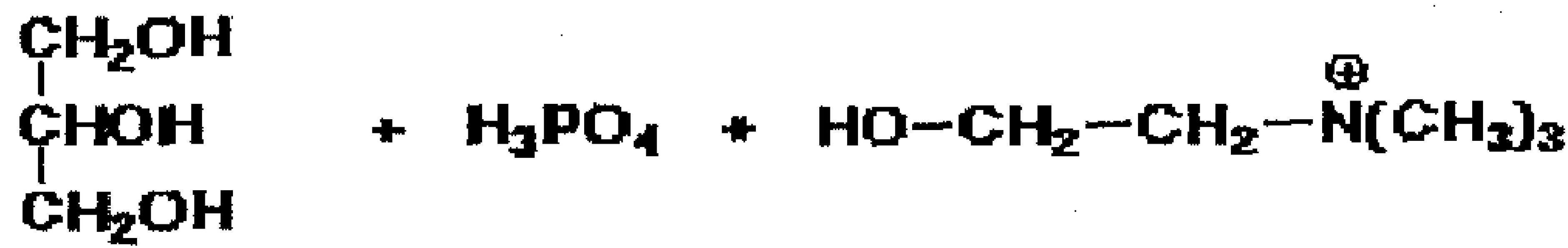
من اهم الخواص الكيميائية لليسيثين :

1- عند تحلل الليسيثين بشكل كامل يعطي الكليسيرول Glycerol، الاحماض الدهنية Fatty acid، حامض الفوسفريك Phosphoric acid، القاعدة النايتروجينية الكولين Choline. واعتمادا على ذرة الكاربون الفا، بيتا ،يتواجد بشكلين الفا α وبيتا β .





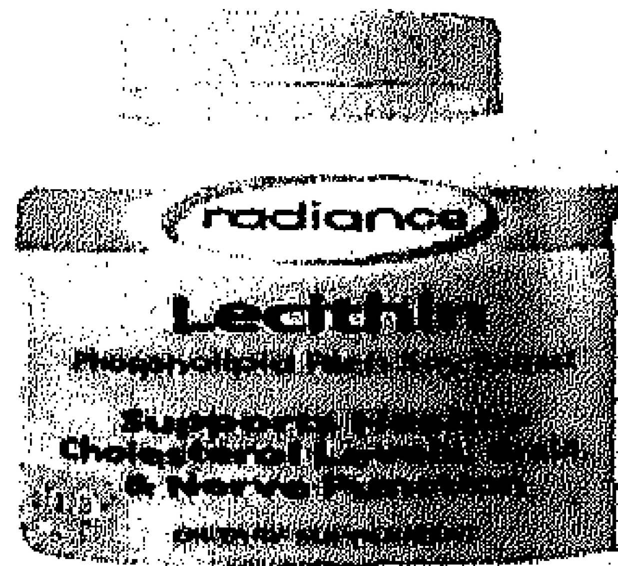


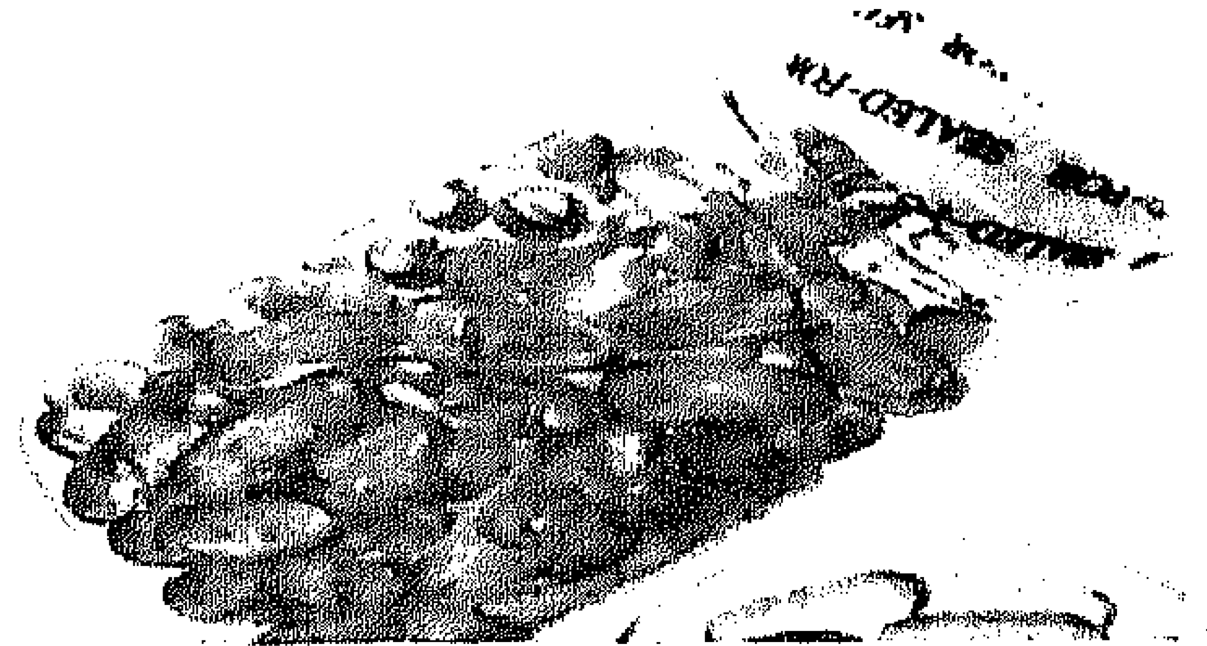


2- عند مزج المحلول المائي لليسيثين مع حامض الكبريتيك H2SO4 ،يحصل ان القاعدة النايتروجينية (الكولين Choline) تنفصل لتكون حامض الفوسفوتايديك Phosphotidic acid .

3- يملك لون ابيض اللون ويصبح اسمر Brown عند التعرض الى الهواء، وعندما ينقى يكون شمعي Waxy الشكل .

4- يمزج مع الماء ليكون محلول غروي Colloidal ،ويذوب في المذيبات الدهنية عدى الاسيتون Acetone. يتم اعطائه طبيا لعلاج الكثير من الامراض .



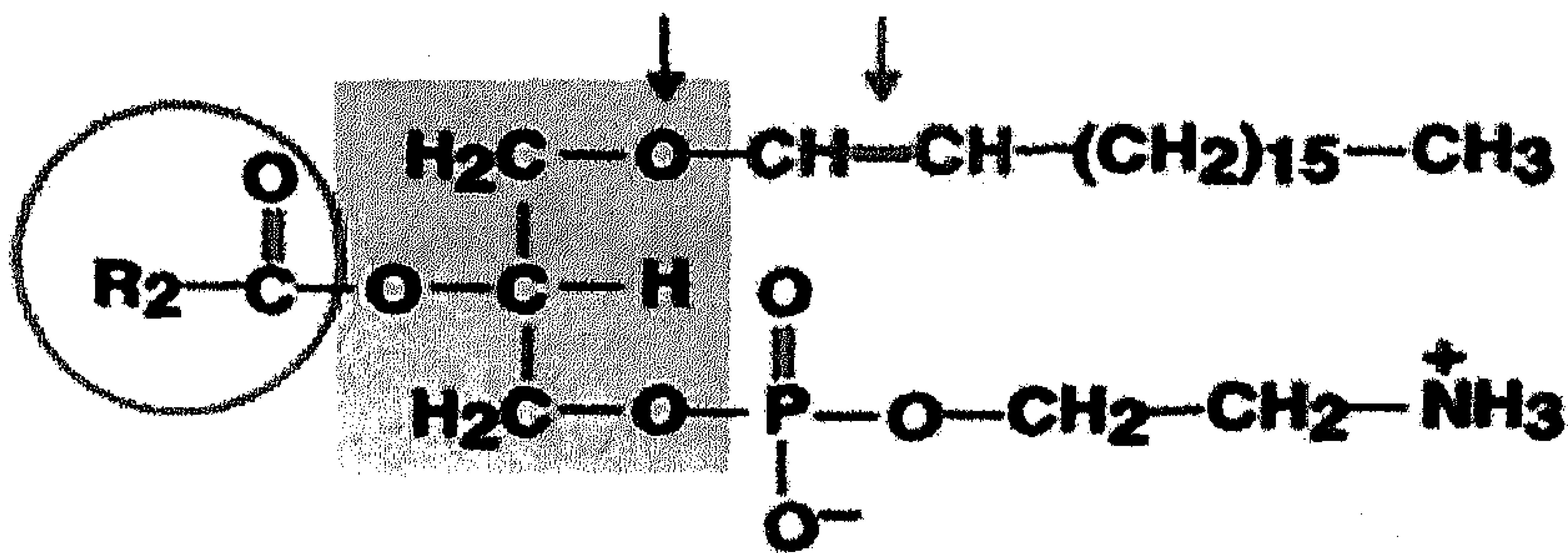


5- عند غليان الليسيثين في وسط قاعدي او مع الحوامض المعدنية يعطي حامض الكليسيرو فوسفوريك Glycerophosphoric acid مع اثنان من الاحماض الدهنية Fatty acid .

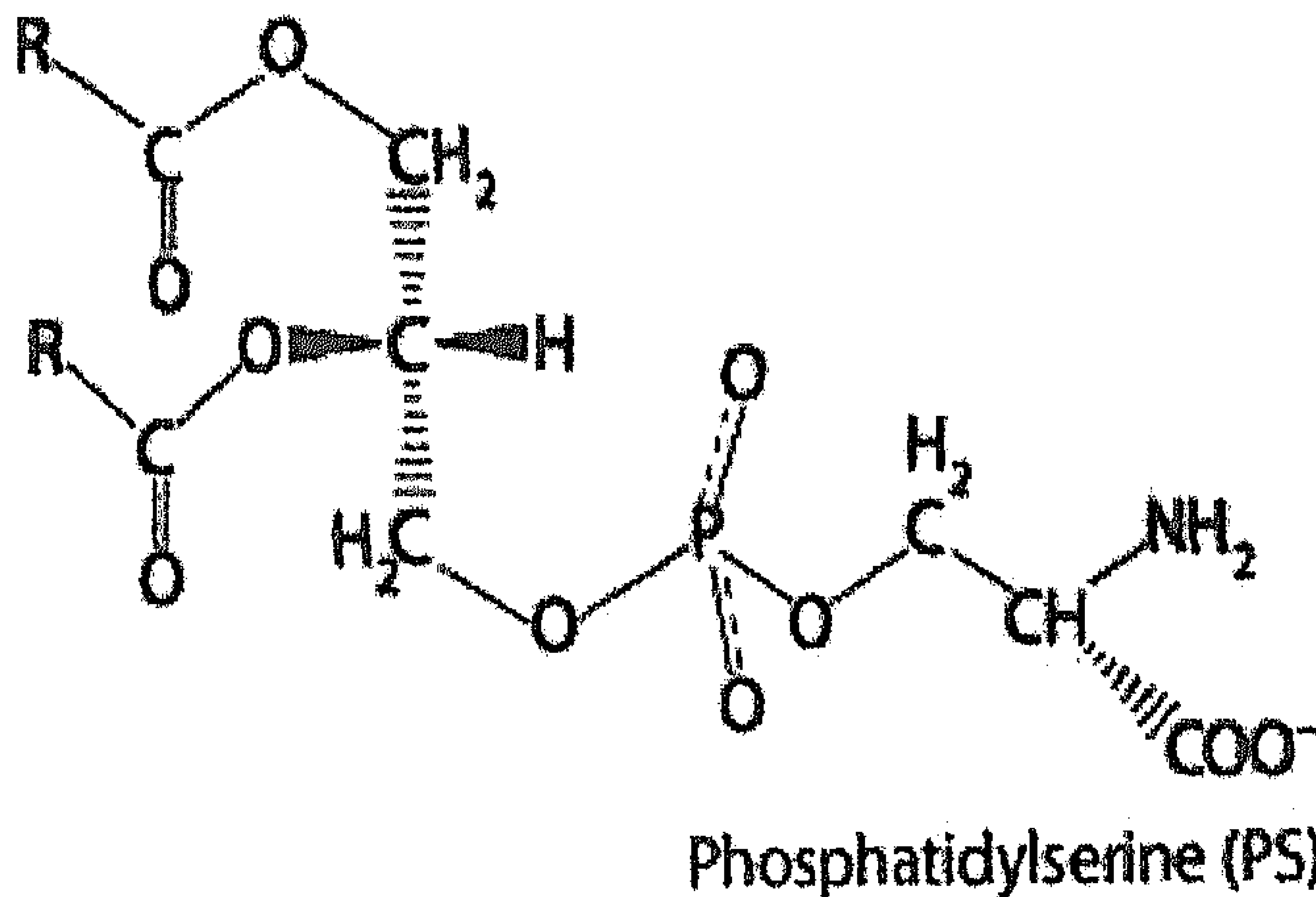
سؤال (27): اين يتواجد كل من الدهون التالي: بلازمالوجين Plasmalogen و فوسفاتيديل سيرين Phosphotidyl serine؟ارسم؟

الجواب :

1- بلازمالوجين Plasmalogen : يشكل نسبة 10٪ من الدهون الفوسفاتية الموجودة في انسجة الدماغ والعضلات.



2- فوسفاتيديل سيرين Phosphotidyl serine : موجود في الاغشية الخلوية.



Phosphatidylserine (PS)

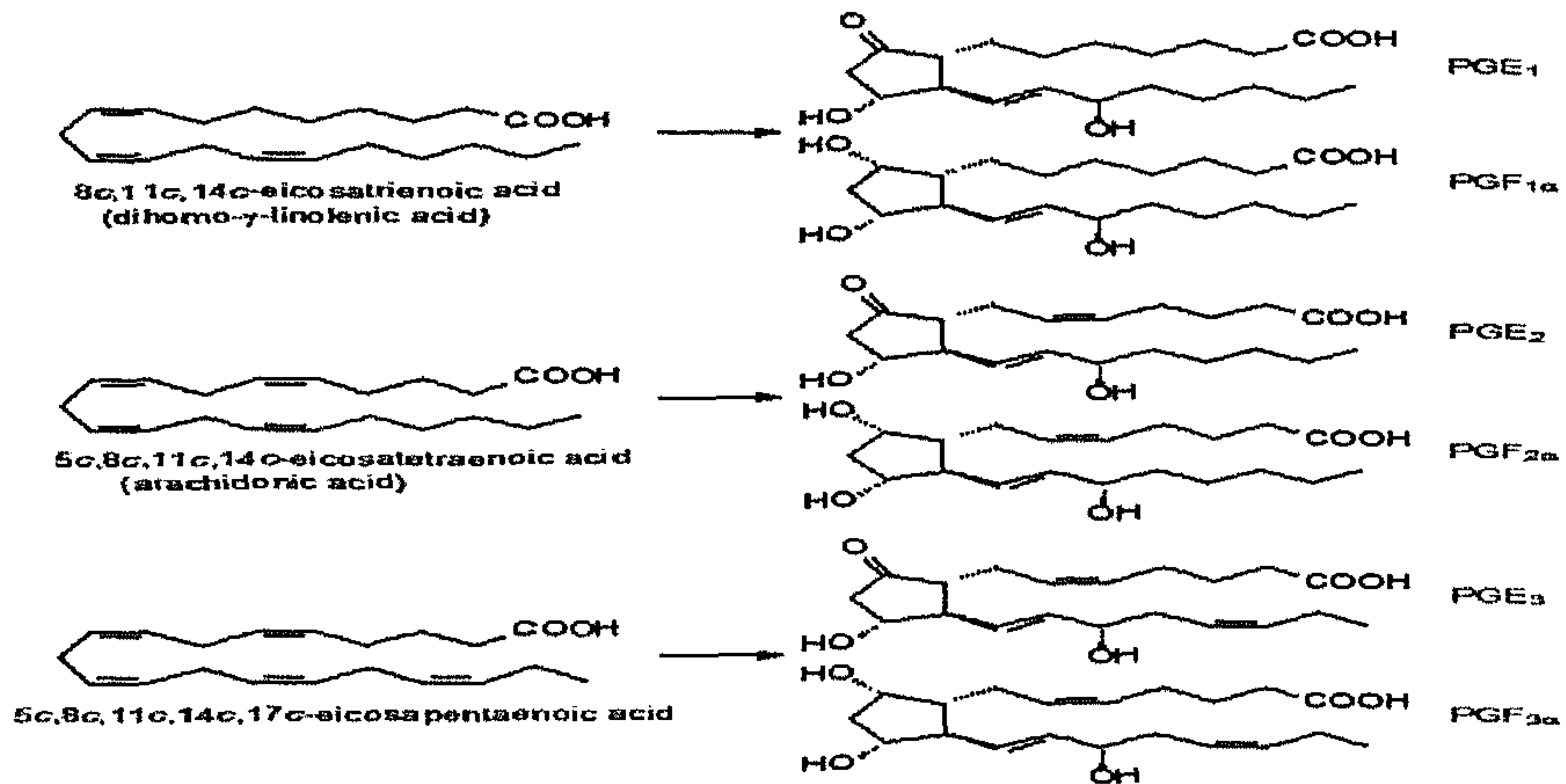
سؤال (28): ماهي الدهون المشتقة Derived lipids ؟

الجواب :

الدهون المشتقة **Derived lipids** : يتم الحصول عليها من تحلل الدهون المعقدة والبسيطة مثل الحوامض الدهنية ، الكليسيرول والستيرويدات، البروستوكلاندينات Prostaglandins ، التريينات Terpenes ، الدايكولس Daichols والايكوترينس Leukotrienes .

سؤال (29): اعطي بعض الامثلة عن البروستكلاندينات Prostaglandins **(من الدهون المشتقة** Derived lipids) ؟

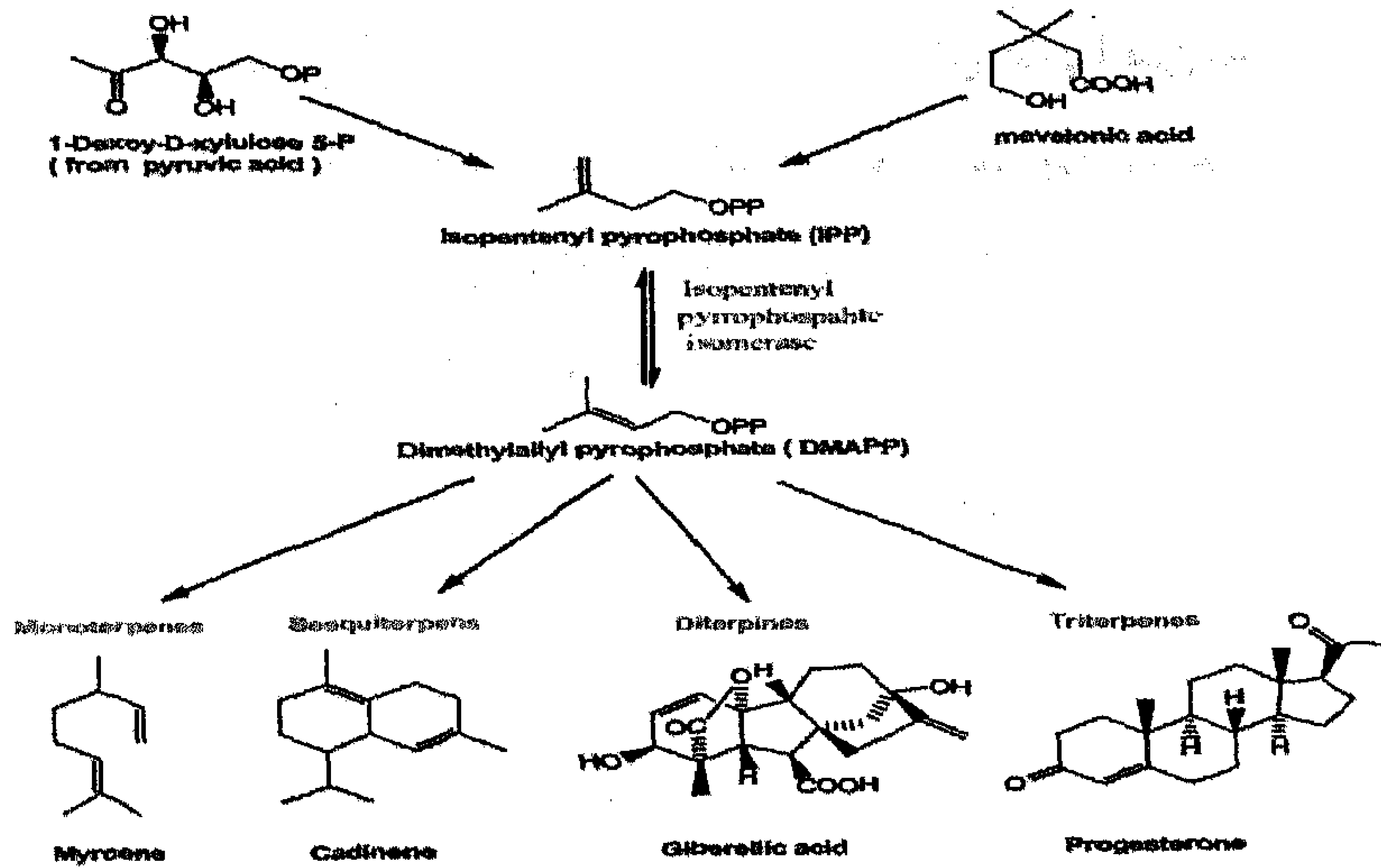
الجواب :



البروستكلاندينات Prostaglandins

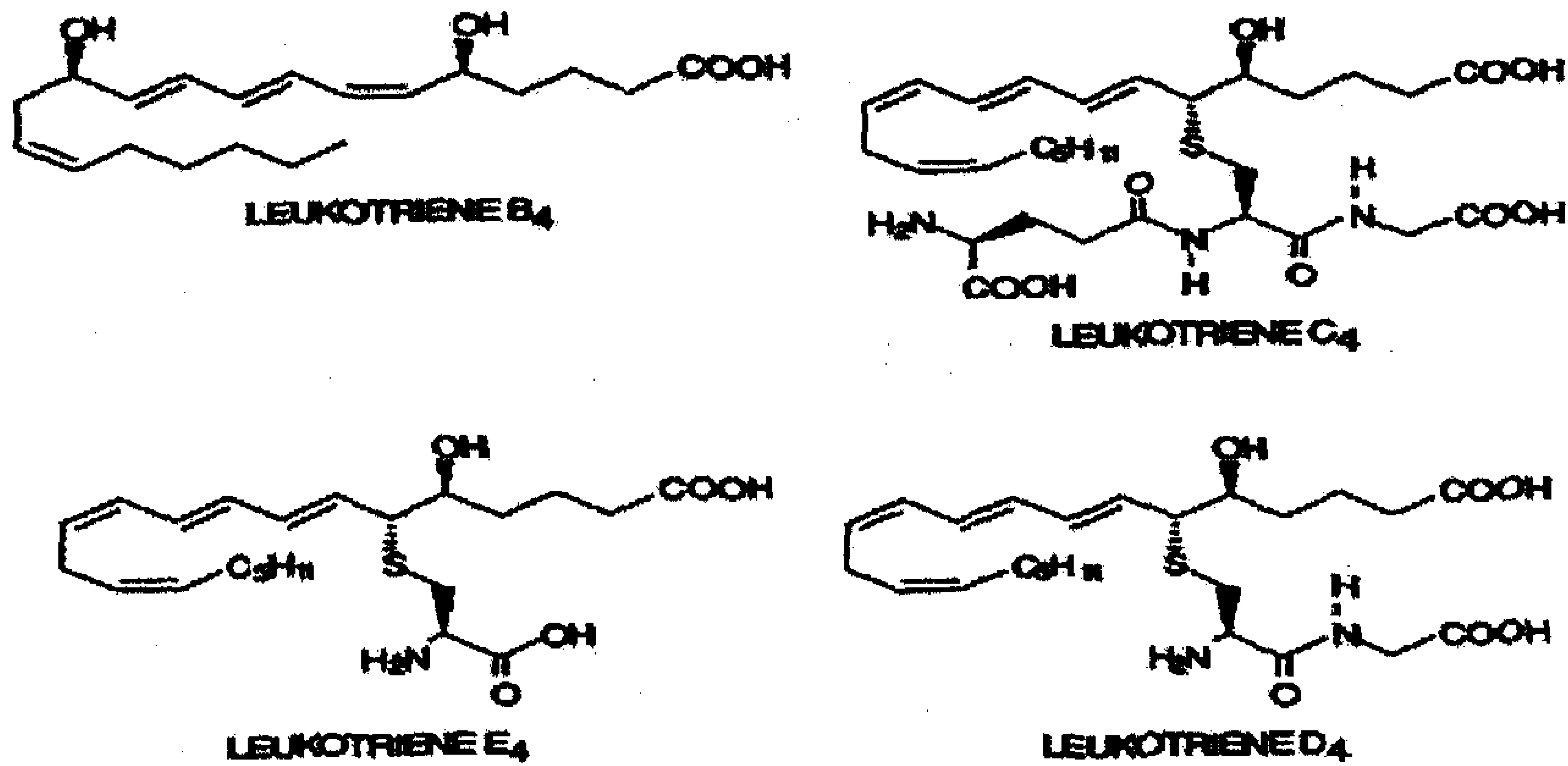
سؤال (30): ارسم شكل بعض انواع التربينات Terpenes (من الدهون المشتقة Derived lipids)؟

الجواب :



سؤال (31): ارسم شكل بعض انواع اليكوترينات Leukotrienes (من الدهون المشتقة Derived lipids)؟

الجواب :

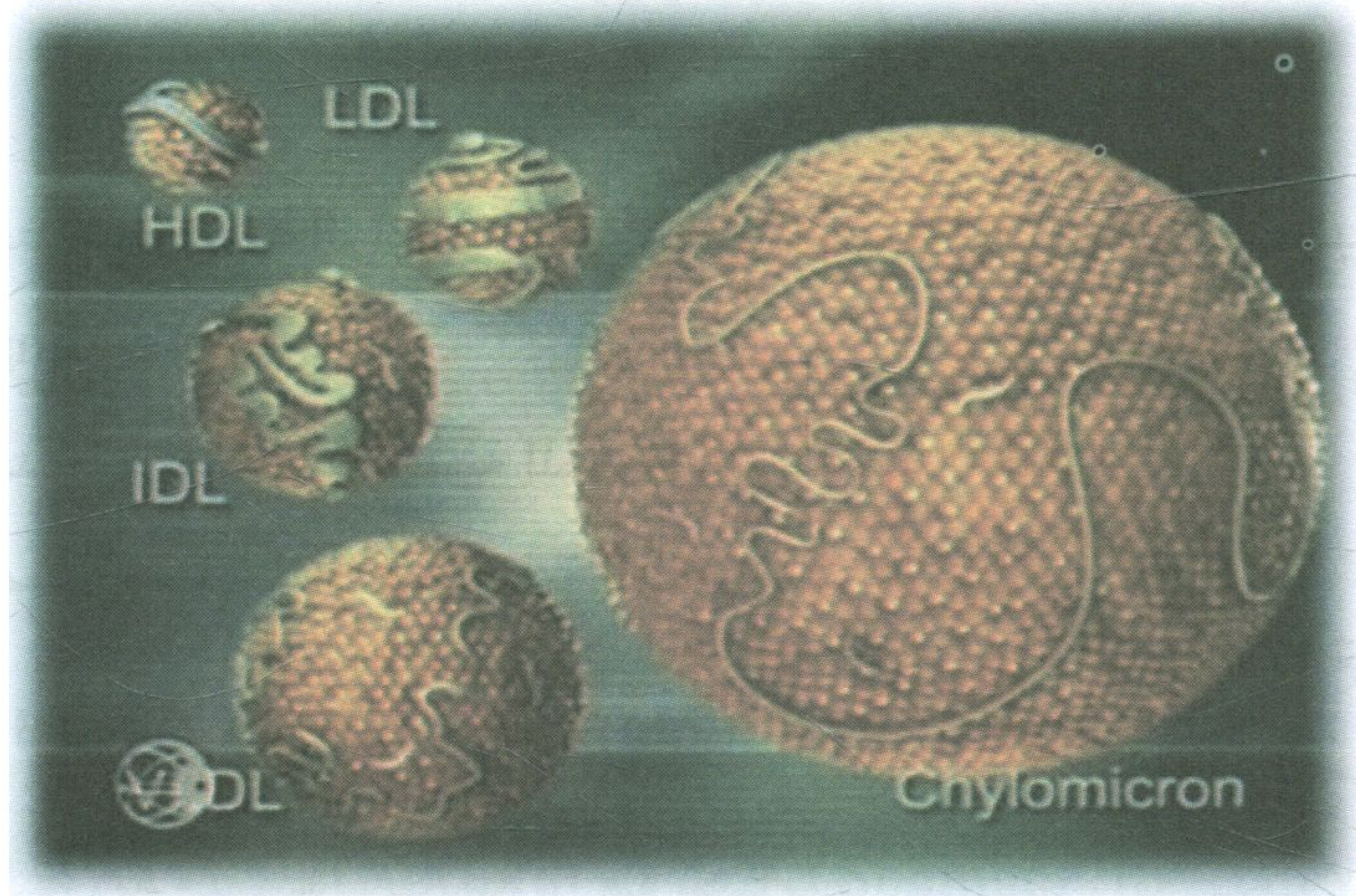


الايكوترينات Leukotrienes

سؤال (32): ماهي الدهون المعقدة المرتبطة الى مركبات اخرى ؟

الجواب :

هي مكبات دهنية معقدة مرتبطة الى مركبات اخرى مثل ارتباط الدهون مع البروتينات مكونة البروتينات الدهنية Lipoproteins كما موضح في الشكل بأنواع مختلفة او دهون البروتيو Proteolipids .



سؤال (33): ماهي الدهون السكرية Glycolipids واين تتواجد ؟

الجواب :

تتكون الدهون السكرية من [سكر + سيرمايد Ceramide (حامض دهني + سفنكوسين Sphingosine)] ، ولا يحتوي هذا النوع من الدهون على الكليسيرول .

الدهون السكرية = كاربوهيدرات + سيرمايد Ceramide .

تتواجد في الانسجة العصبية واغشية الخلايا مثل :

1- سلفاتايد Sulfatides (سلفوكالاكتوسيرمايد (Sulphogalacto ceramide موجود في المايلين Myelin.

2- كانكلوسايد Gangliosides (كلوكوسيل سيرامايد Glucosyl ceramide + حامض السيالك Sialic acid).

3- سيروبروسايد Cerobrosides (كالاكتو اوكلوكو سيرمايد Galacto or glucoceramide.

سؤال (34): عدد وضائف الدهون السكرية Glycolipids ؟

الجواب :

1- احد المكونات الرئيسية للأنسجة العصبية والنهايات العصبية Nerve endings

2- احد المكونات الرئيسية للمستقبلات Receptors .

3- مصدر مستضدات مجموعة الدم .

سؤال (35): ارسم شكل دهن الكارديوليبين Cardiolipin ؟ اين يتواجد ؟

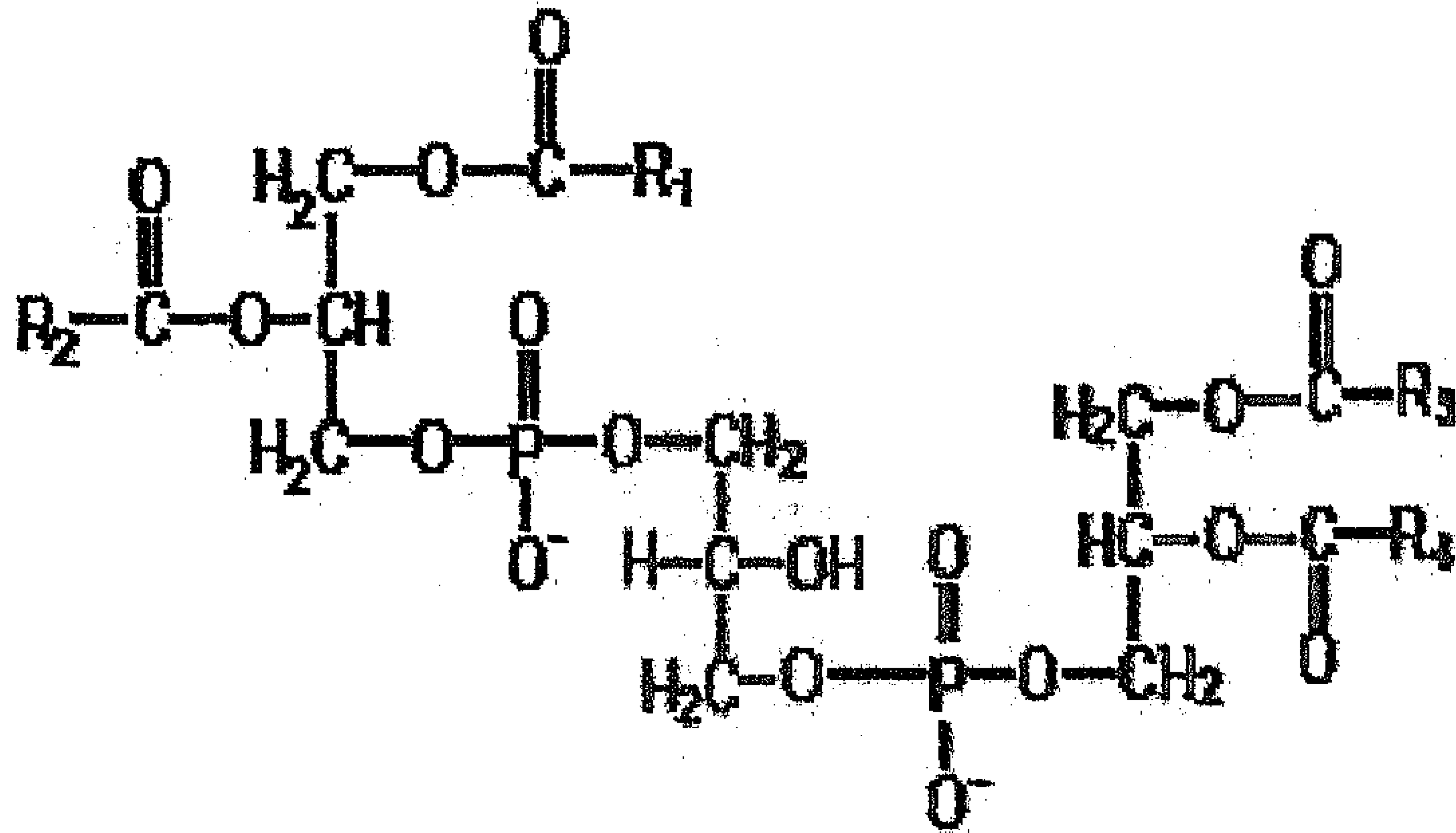
الجواب :

كارديوليبين Cardiolipin : موجود في اغشية المايتوكوندريا ويملك التركيب التالي:

كارديوليبين Cardiolipin = (احماض دهنية اثنين F.A. + كليسيرول G + حامض الفوسفاتيديك Phosphotidic acid(P) + كليسيرول + حامض الفوسفاتيديك Phosphotidic acid + كليسيرول + احماض دهنية اثنين)

وبشكل مختصر :

كارديوليبين Cardiolipin = (F.A. 2 + G) + P + G + P + (G +2 F.A.) كما موضح بالشكل التالي :



Cardiolipin كارديوليبين

سؤال (36): ارسم شكل دهن السفنكومايلين Sphingomyelins ؟ اين يتواجد ؟

الجواب :

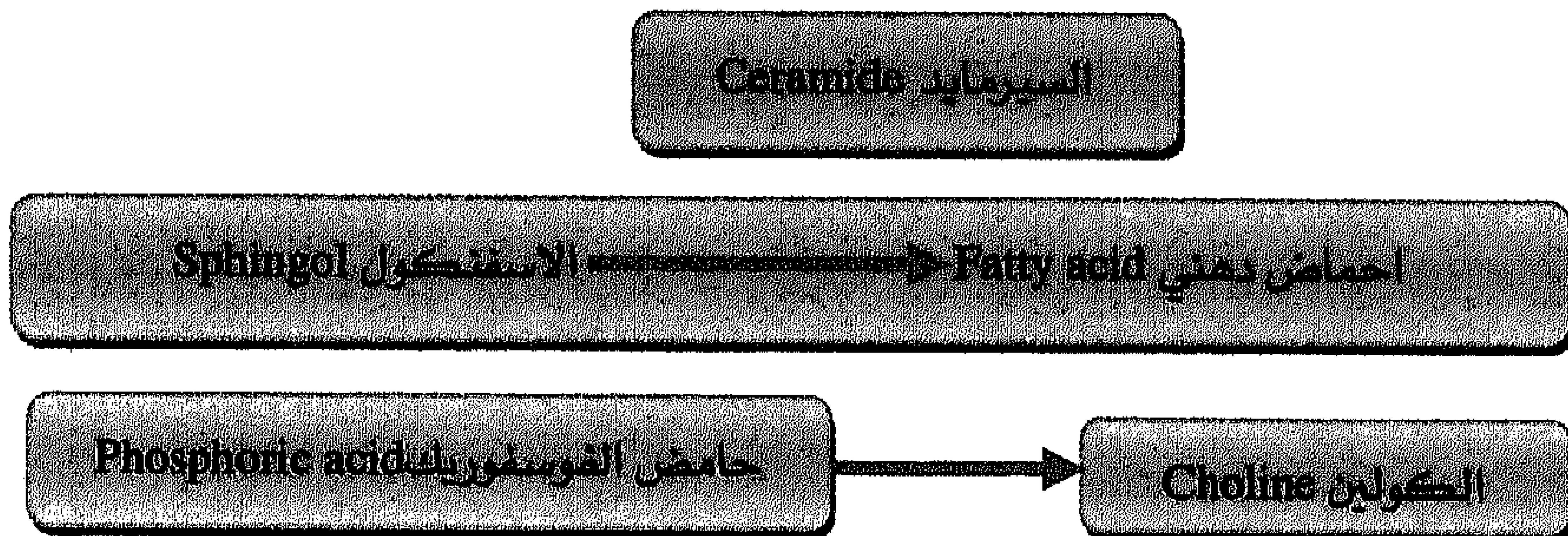
1- يتواجد في الدماغ والانسجة العصبية .

2- يحتوي على الاسفنكول Sphingol بدلا من الكليسيرول .

3- الاسفنكول Sphingol يرتبط مع الاحماض الدهنية من خلال الرابطة من نوع امايد Amide ليكون السيرمايد Ceramide .

4- يحتوي ايضا عل حامض الفوسفوريك Phosphoric acid والكولين Choline .

5- يمكن توضيح التركيب من خلال المخطط التالي :



6- يتحلل بواسطة انزيم الاسفنكومايلينيس Sphingomyelinase ليكون السيرمايد Ceramide ، حامض الفوسفوريك Phosphoric acid والكولين Choline. ونقص الانزيم يؤدي الى تجمع دهن السفنكومايلين Sphingomyelins في الدماغ ، الكبد والطحال Spleen ، مسبب الى حصول مرض نيمان بيك Nieman pick disease .

سؤال (37): تكلم عن دهن السيروبروسايد Cerobrosides؟

الجواب :

1- يتواجد في الدماغ واغلفة المايلين Myelin .

2- يحتوي على احماض دهنية عالية (24 ذرة كاربون).

3- يحتوي على السفنكول Sphincol .

4- عادة وجود سكر الكالاكتوز Galactose وبعض الاحيان سكر الكلوكوز Glucose ليكونا الكالاكتوسيربروسايد Galactocerbrosides او الكلوكوسيربروسايد Glucocerbrosides .

5- لذلك دهن سيروبروسايد Cerobrosides يتكون من = سيرمايد Seramide(سفنكول Sphincol + حامض دهني Fatty acid) + سكر احادي Monosaccharide .

6- يتحلل دهن سيروبروسايد Cerobrosides بواسطة انزيم البيتا - كلوكوسيربروسايديس β-glucocerbrosidase وفي حالة نقص الانزيم يتجمع في الكبد ، الطحال والدماغ مسبب مرض كوشر Gaucher's disease .

7- نقص انزيم الكالاكتوبروسايديس Galactocerbrosidase يحصل مرض كرابيس Krabbe's disease .

8- نقص انزيم الفا - كالاكتوسايديس α-galactosidase يحصل مرض فابري Fabry's disease (يحص فشل كلوي Kidney failure).

سؤال (38): تكلم عن دهن الكانكلوسايد Gangliosides ؟

الجواب :

1- يتواجد في الدماغ .

2- يحتوي على سلسلة طويلة من الاحماض الدهنية(عادة 18 -24 ذرة كاربون).

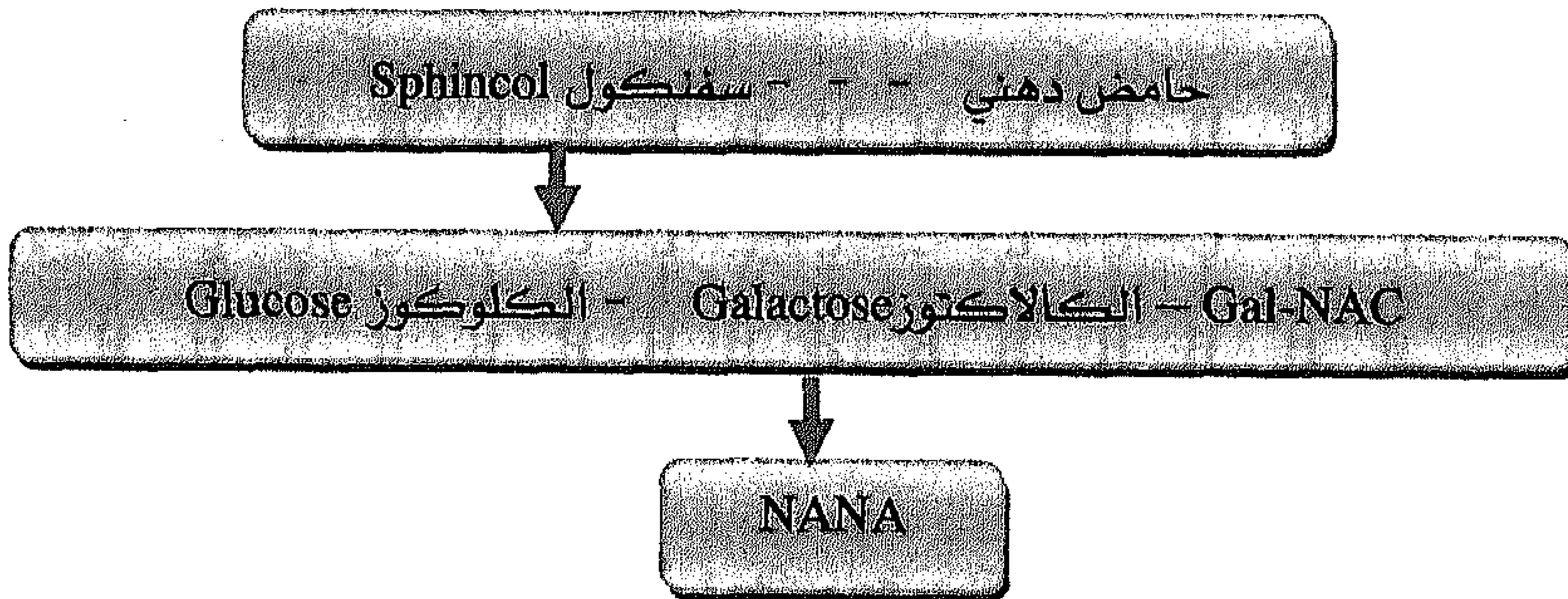
3- يحتوي على السفنكول Sphingol .

4- يحتوي على الكالاكتوز Galactose او الكلوكوز Glucose .

5- يحتوي على ان -اسيتايل كالاكتوسامين N-acetyl galactosamine (Gal-NAC) .

6- يحتوي على حامض ان -اسيتايل نيوروامينيك N-acetyl neuraminic acid (NANA) مثل حامض السيالك Sialic acid .

7- لذلك دهن الكانكلوسايد Gangliosides يتكون من = سيروبروسايد Cerobrosides + سكريات قليلة Oligosaccharide +NANA



8- يتحلل دهن الكانكلوسايد Gangliosides يتحلل هكسوساminيديس Hexosaminidase ونقص الانزيم يؤدي الى حصول مرض تي ساش Tay sach's disease .

1 – 4 الاحماض الدهنية Fatty acids

سؤال (39) : عرف الاحماض الدهنية؟ وكيف تم تصنيفها؟

الجواب :

الحوامض الدهنية هي عبارة عن حوامض كاربوكسيلية الفاتية بسلاسل هيدروكاربونية جانبية ، حيث تكون السلسلة الهيدروكاربونية غير قطبية Nonpolar من جهة ومن الجهة الاخرى حامض كاربوكسيلي قطبيPolar مثلا :

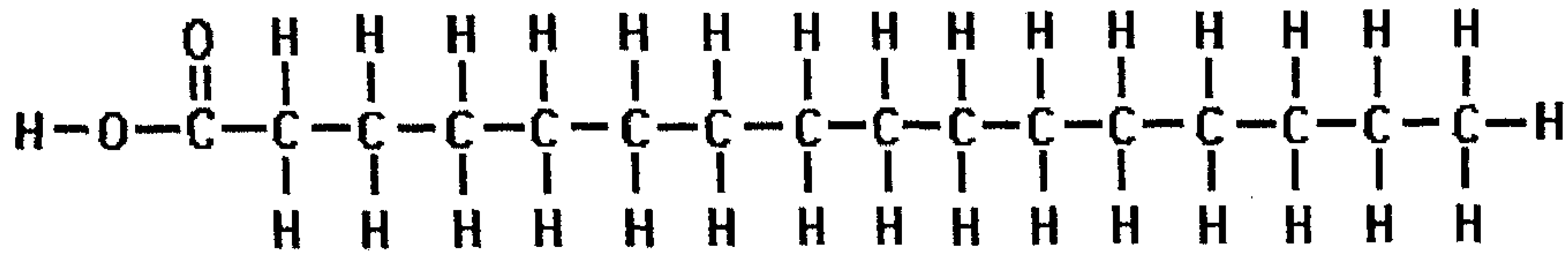


قطبي جزء غير قطبي

وتم التصنيف كالاتي :

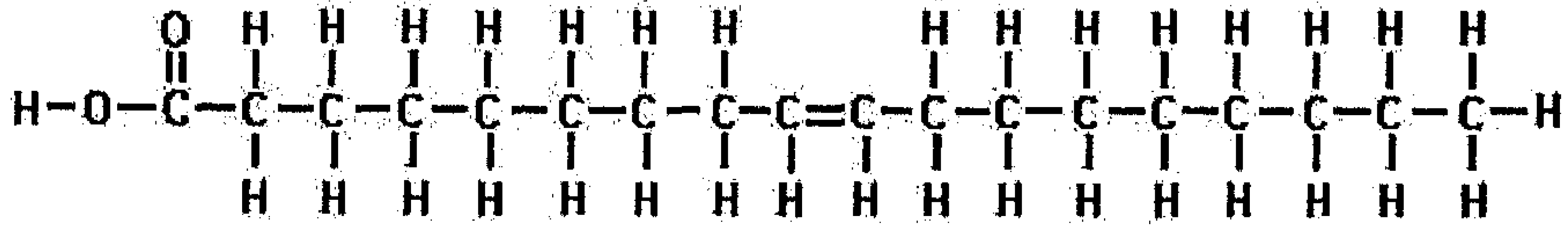
1- اعتمادا على الطبيعة الكيميائية للسلسلة الهيدروكاربونية الى :

أ - حوامض دهنية مشبعة **Saturated** مثل حامض بالميتولك Palmitolic acid(16 ذرة كاربون) .



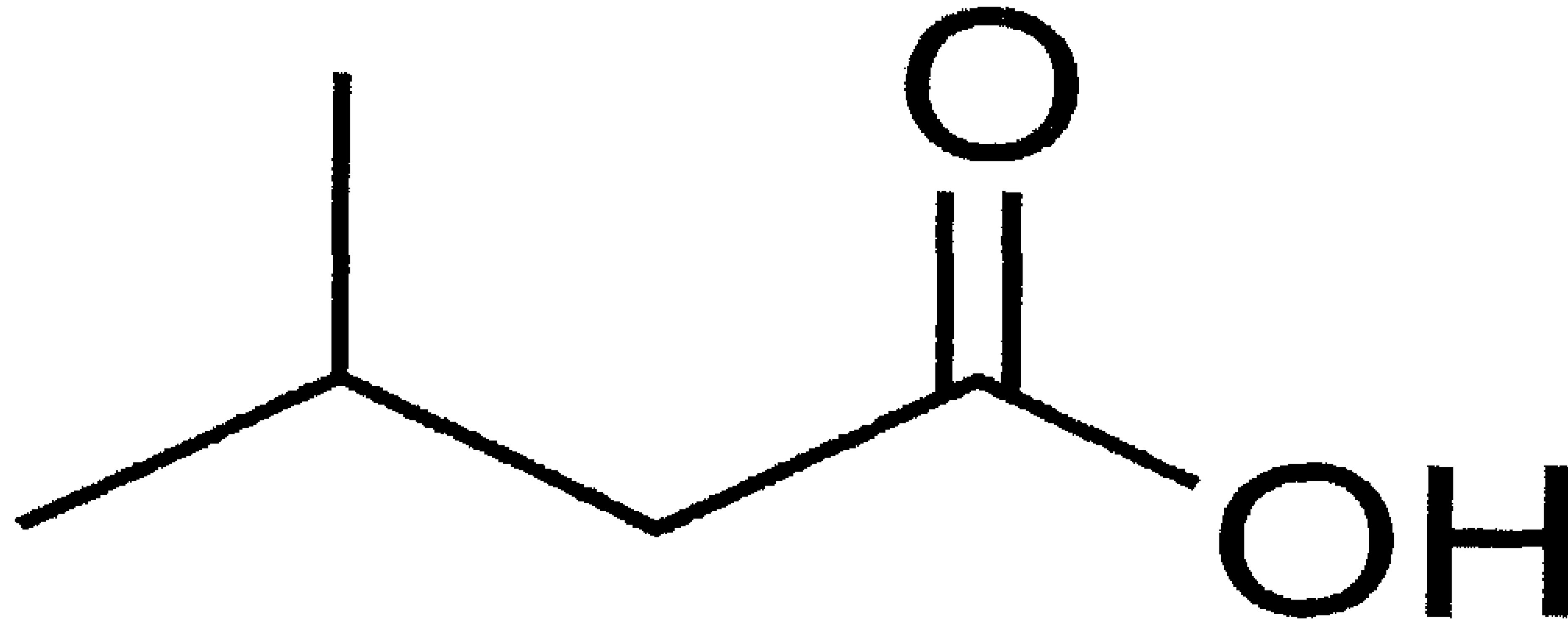
Palmitic Acid

ب - حوامض دهنية غير مشبعةUnsaturated(تحوي اصرة مزدوجة احادية او متعددة) مثل حامض اوليك Oleic acid (18 ذرة كاربون حامض دهني غير مشبع احادي الاصرة المزدوجة).

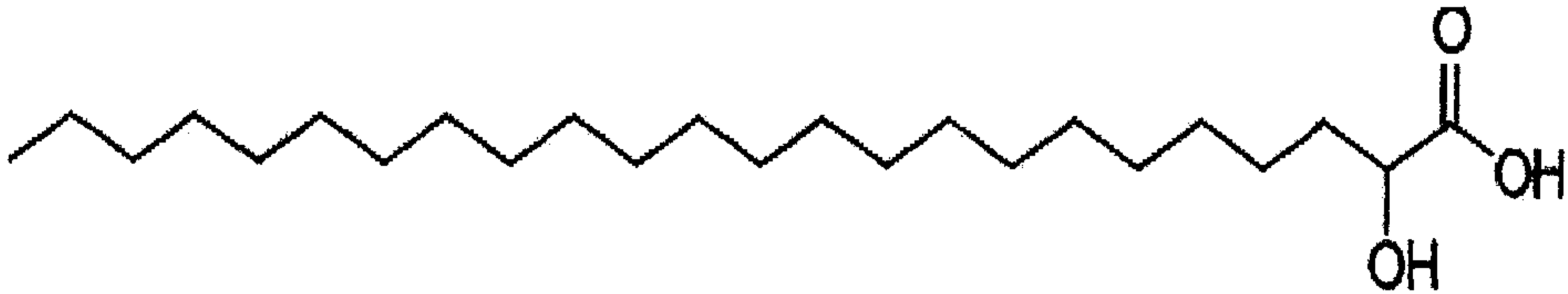


Oleic Acid- Monounsaturated Fatty Acid

ج - حوامض دهنية لها سلسلة متفرعة Branched ،مثل حامض ايزوفاليريك Isovaleric acid (5 ذرات كاربون).



د - حوامض دهنية لها مجموعة هايدروكسيل مثل حامض السيربرونك Cerebronic acid (24 ذرة كاربون).



2- اعتمادا على عدد ذرات الكاربون الموجودة في السلسلة الهيدروكاربونية للحامض الدهني :

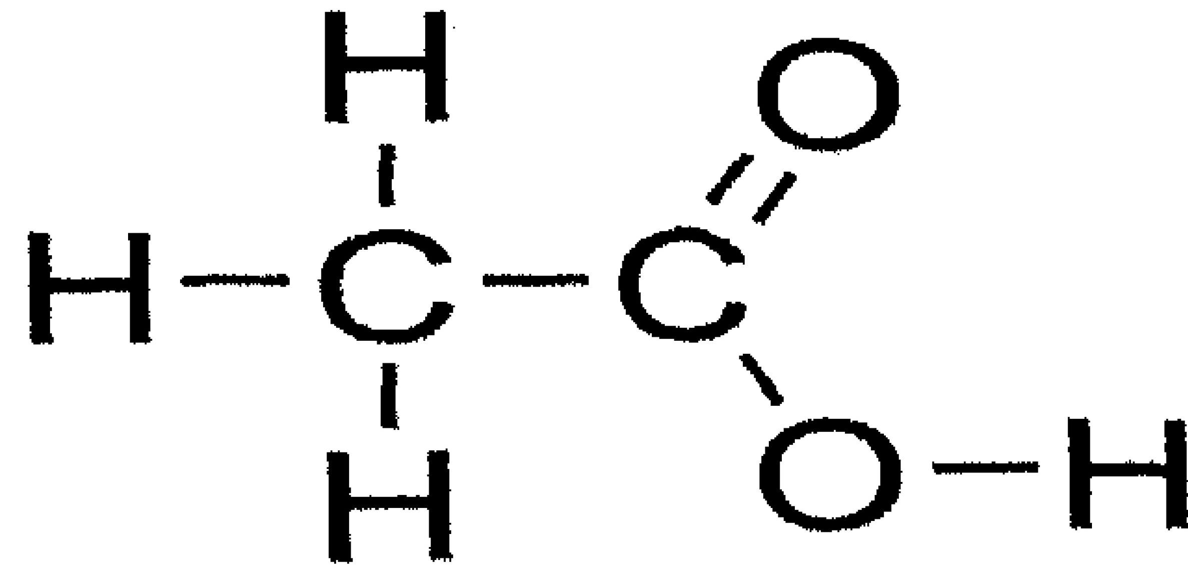
ا - اذا عدد ذرات الكاربون زوجي (6,4,2 ، ...) تسمى سلسلة زوجية Even chain (اغلب الاحماض الدهنية الموجودة بشكل طبيعي تكون بهذا الشكل) مثل حامض البالميتولك Palmitolic (16 ذرة كاربون).

ب -اذا عدد ذرات الكاربون فردي (7,5,3 ، ...) تسمى سلسلة فردية Odd chain(موجودة في جدار الخلايا المايكروبية Microbile وفي

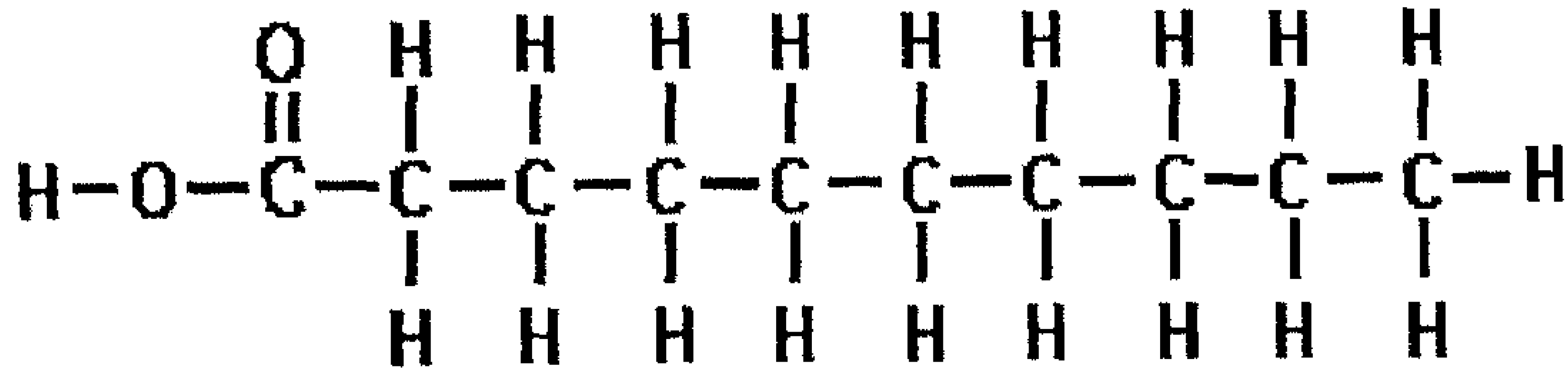
الحليب) مثل حامض بروبايونك Propionic (3 ذرات كاربون) و حامض اوليك Oleic acid (18 ذرة كاربون) .

3- اعتمادا على طول السلسلة الهيدروكاربونية :

1- اذا سلسلة قصيرة Short chain :(2 -6 ذرات كاربون) مثل حامض االخليك Acetic acid (2 ذرة كاربون).



2- اذا سلسلة متوسطة Medium chain : (8 -14 ذرة كاربون) مثل حامض الكابريك Capric acid (10 ذرات كاربون).



Capric Acid

3 - اذا سلسلة طويلة : (16 - 22 ذرة كاربون) مثل حامض لاينوليك Linoleic acid (18 ذرة كاربون).

4 - اذا سلسلة طويلة جدا : (اكثر من 24 ذرة كاربون) .

سؤال (40) : كيف تتواجد الحوامض الدهنية في الطبيعة ؟

الجواب :

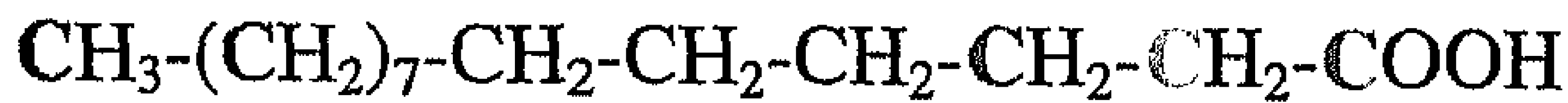
تتواجد بشكل سلسلة زوجية Even chain (ذرات الكاربون زوجي 6,4,2 ، ...) (اغلب الاحماض الدهنية الموجودة بشكل طبيعي تكون بهذا الشكل) مثل حامض الباليتولك Palmitolic (16 ذرة كاربون) وتكون اغلبها بشكل مؤستر Esterified.

سؤال (41) : كيف يتم تسمية الحوامض الدهنية Fatty acids؟

الجواب :

1- **نضام الدلتا Delta system** :عندما يبدئ الترقيم (3,2,1 ، ...) من مجموعة الكاربوكسيل COOH وينتهي بمجموعة المثيل CH_3 فان ذرة الكاربون لمجموعة الكاربوكسيل تسمى الفا α ، بيتا β، كاما γ وهكذا .

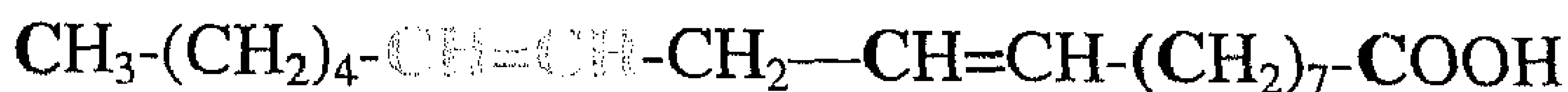
اوميكا ω **كاما γ بيتا β الفا α**



$CH_3-(CH_2)_7-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$

8 7 6 5 4 3 2 1

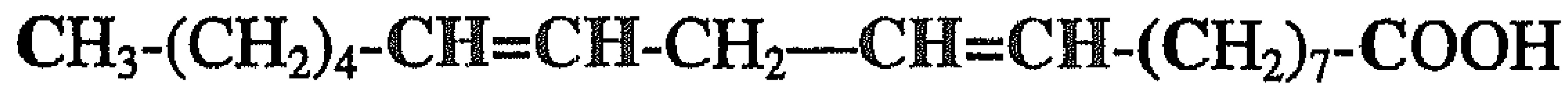
2- **نضام اوميكا (ω)system Omega** : عندما يبدئ الترقيم (3,2,1 ، ...) من مجموعة المثيل CH_3 وينتهي بمجموعة الكاربوكسيل COOH فان ذرة الكاربون لمجموعة المثيل تسمى اوميكا ω وفي حالة وجود رقم الى جانب الاوميكا مثلا 6 -ω يعني وجود اصرة مزدوجة واحدة عند ذرة الكاربون السادسة وهكذا .....مثلا حامض لاينوليك Linolenic acid (ω- 6) :



$CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2—CH=CH-(CH_2)_7-COOH$

1 (ω) 6 **18**

3- **التسمية العادية :** حيث يتم اعطاء رقم الى عدد ذرات الكاربون الكلية الموجودة في الحامض ثم يتم ذكر ارقام ذرات الكاربون الحاوية على الاواصر المزدوجة علما ان الترقيم يبدئ من مجموعة الكاربوكسيل COOH ، مثلا حامض لاينوليك Linolenic acid يكتب بالشكل التالي: 18 :2 :9 ، 12 وهذا يعني ان الحامض يحتوي على 18 ذرة كاربون ،اصرتين مزدوجة ،موجودة عند ذرة الكاربون 9 و 12 .


CH_3-$(CH_2)_4$-CH=CH-CH_2—CH=CH-$(CH_2)_7$-COOH

13 12 10 9 1

4- **تكتب الاصرة المزدوجة في بعض المصادر بشكل Δ :** فمثلا يكتب حامض لاينوليك Linolenic acid بالشكل التالي: $18:2\ \Delta^{9,12}$ ($\Delta^{9,12}$ 18:2) وهكذا ....

سؤال (42): ما فائدة الحوامض الدهنية غير المشبعة Unsaturated fatty acids ؟

الجواب :

1- تتطلب لاسترة Esterfication الكولسترول ،لذلك لها دور مهم في تخفيض مستوى الكولسترول في الدم .

2- حامض الارشيدونيك Arachidonic acid يعتبر المادة الاساس في تصنيع البروستاكلاندينات Prostaglandins .

3- ضرورية في تصنيع دهون الفوسفو Phospholipid .

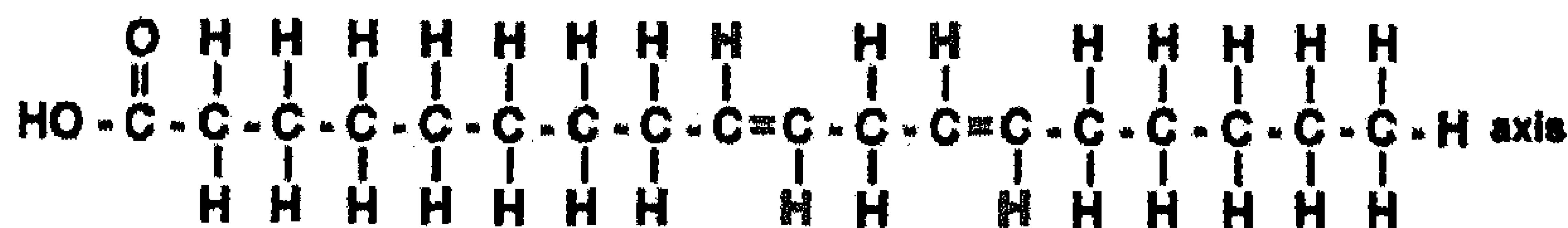
سؤال (43): ماهي الحوامض الدهنية الضرورية Essential fatty acids؟

الجواب :

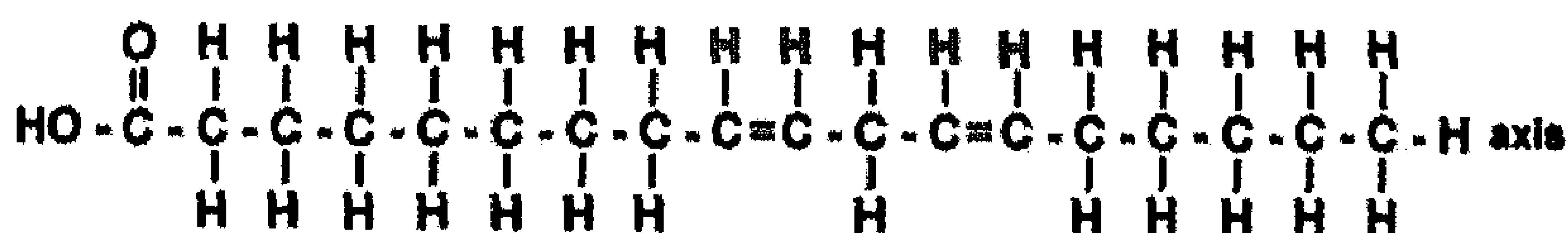
هي الحوامض التي لا يمكن تصنيعها في داخل الجسم لذلك تجهز من خلال الطعام مثل :

1- حامض لاينوليك Linoleic acid (18 ذرة كاربون) الغير المشبع المتعدد Polyunsaturated يحتوي على آصرتين مزدوجتين عند ذرة

الكاربون التاسعة والثانية عشر من النهاية الطرفية عندما يتم الترقيم من مجموعة الكاربوكسيل COOH او يسمى عائلة اوميكا ستة ω6 family عندما يتم الترقيم من مجموعة المثيل(CH_3) للسلسلة يكتب حامض لاينوليك بالشكل التالي ($\omega 6, 18C, \Delta^{9,12}$) .



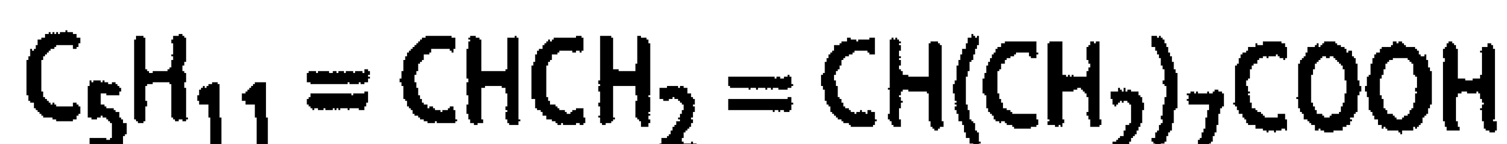
linoleic acid: *trans* configuration (*trans* isomer)



linoleic acid: *cis* configuration (*cis* isomer)

-2 حامض لاينولينك Linolenic acid (18 ذرة كاربون) الغير المشبع المتعدد Polyunsaturated يحتوي على ثلاثة اواصر مزدوجة عند ذرة الكاربون التاسعة ، الثانية عشر والخامسة عشر من النهاية الطرفية عندما يتم الترقيم من مجموعة الكاربوكسيل COOH او يسمى عائلة او ميكا ثلاثة ω3 family (Omega-3) عندما يتم الترقيم من مجموعة المثيل CH_3 للسلسلة ،ويسمى حاليا فيتامين اف Vitamin F لما له من اهمية حيوية. يكتب حامض لاينولينك بالشكل التالي ($\omega 3, 18C, \Delta^{9,12,15}$) .

Linoleic acid:



$C_5H_{11} = CHCH_2 = CH(CH_2)_7COOH$

Linolenic acid:



$C_2H_5CH = CHCH_2CH = CHCH_2CH = CH(CH_2)_7COOH$

سؤال (44): لماذا لا يستطيع الجسم تصنيع الحوامض الدهنية الضرورية Essential fatty acids **داخل الجسم ؟**

الجواب :

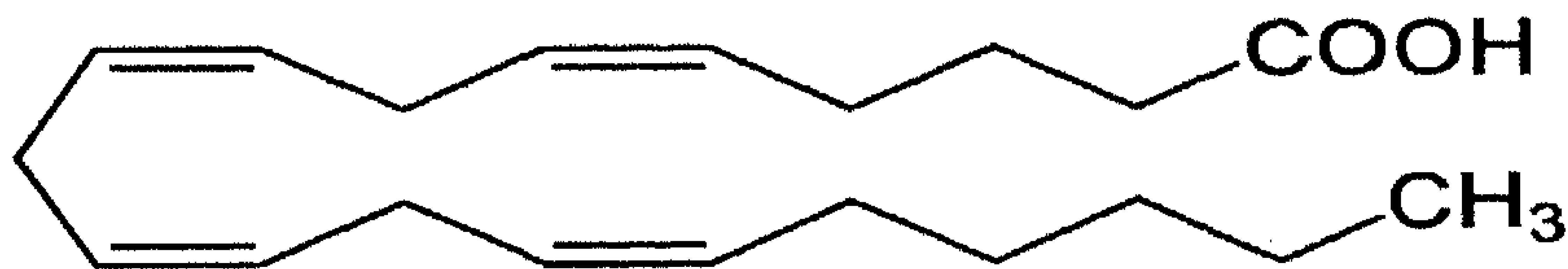
1- ان اضافة الاواصر المزدوجة في الحامض الدهني غير المشبع تكون محدودة في المنطقة الواقعة بين مجموعة الكاربوكسيل COOH والاصرة المزدوجة الموجودة اصلا ،لذلك ليس من المحتمل ان تضاف اصرة مزدوجة بين مجموعة المثيل CH_3 الموجودة عند النهاية المعاكسة للجزيئة والرابطة غير المشبعة الاولى وهذا يشرح عدم استطاعت الجسم على تصنيع الاحماض الدهنية الضرورية من حامض الاوليك Oleic acid .

2- عدم امتلاك الجسم الى الانزيمات المتطلبة لأضافه الاواصر المزدوجة عند ذرات الكاربون بعد ذرة الكاربون التاسعة في الحامض الدهني .

سؤال (45): عدد فوائد الحوامض الدهنية الضرورية Essential fatty acids؟

الجواب :

تكمن فائدتها في تصنيع حامض الارشيدونيك Arachidonic acid): لذلك يسمى حامض دهني شبه ضروري Semi essential fatty acid) حيث يدخل في تركيب مركبات ايكوسانويد Eicosanoids ، التي تحتوي على 20 ذرة كاربون في تركيبها وهي :



حامض الارشيدونيك Arachidonic acid

ا - البروستاكلاندينات Prostaglandins (PGs).

ب - البروستاسايكلينس Prostacyclins (PGIs).

ت - الاثرومبوكسانس Thromboxanes .

ث - اليوكوترينيس Leucotrienes .

1- تعتبر من العناصر التركيبية للأنسجة : حيث تتواجد الاحماض الدهنية غير المشبعة بتراكيز عالية جدا في الدهون المرتبطة مع المكونات الاخرى للأنسجة ،لذلك مهمة في تركيب اغشية الخلايا ووظيفة الغشاء .

2- تعتبر من العناصر التركيبية للغدد التناسلية Gonads: حيث الدهون الموجود في الغدد التناسلية تحتوي على كميات كبيرة من الحوامض الدهنية غير المشبعة.

3- الدهون العالية التركيز بالحوامض الدهنية الغير المشبعة تقلل من مستوى الكولسترول في المصل.

4- تعتبر من العناصر التركيبية لغشاء المايتوكوندريا Mitochondrial membrane : نقص الحوامض الدهنية الضرورية يسبب الى انتفاخ Swelling غشاء المايتوكوندريا وتقليل من كفاءة الفسفرة التأكسدية .وهذا يشرح زيادة انتاج الحرارة الملاحظة عند انخفاض الاحماض الدهنية الضرورية في الحيوانات .

5- تتطلب في تكوين البروتينات الدهنية Lipoproteins .

6- التأثير على وقت التخثر : اطالة وقت التخثر Clotting time تلاحظ في هضم الدهون الغنية في الاحماض الدهنية الضرورية .

7- دورها في تكوين دهون الكبد Fatty liver : نقص الاحماض الدهنية الضرورية تؤدي الى تكوين دهون الكبد .

8- تأثيرها على فعالية الفايبيرينولايتك Fibrinolytic activity : تحصل زيادة في فعالية الفايبيرينولايتك Fibrinolytic activity بعد هضم الدهون الغنية بالأحماض الدهنية الضرورية .

9- دورها في الرؤيا Vision : حامض لاينولينك Linolenic acid (18 ذرة كاربون) الغير المشبع المتعددPolyansaura ضروري في تصنيع حامض الادوكوسا هكسااينويك Docosahexenoic acid (22 ذرة كاربون) الموجود في اغشية المستقبلات الضوئية Photoreceptor لشبكية العين Retinal والذي يعتبر له دور مهم في عملية الاضاءة Illumination. لذلك حامض لاينولينك Linolenic acid ضروري للرؤيا الامثل .

10- لها دور مهم في نمو الدماغ والشبكية عند الجنين .

سؤال(46): اذكر فوائد الحوامض الدهنية لعائلة اوميكه ثلاثة ω3 family ؟

الجواب :

الحوامض الدهنية لعائلة اوميكه ثلاثة ω3 family تحتوي على اصرة مزدوجة عند ذرة الكاربون الثالثة والرابعة (من الطرف الايسر للمركب)



(1) (2) (3) (4) (5)





ω-carbon ω3 double bond

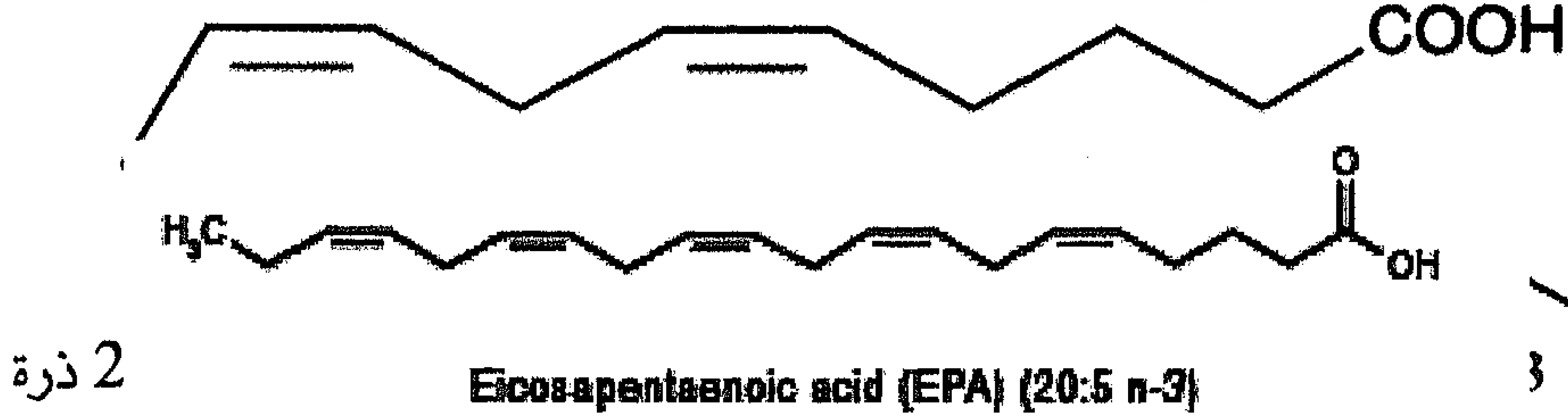
واهميتها تكمن في منع تكوين الخثرة Thrombosis لذلك تستخدم لمنع امراض القلب للشريان التاجيCoronary artery heart disease واهمها :

1- حامض الفا لاينولينك α-Linolenic acid (18 ذرة كاربون) موجود في زيوت النباتات .



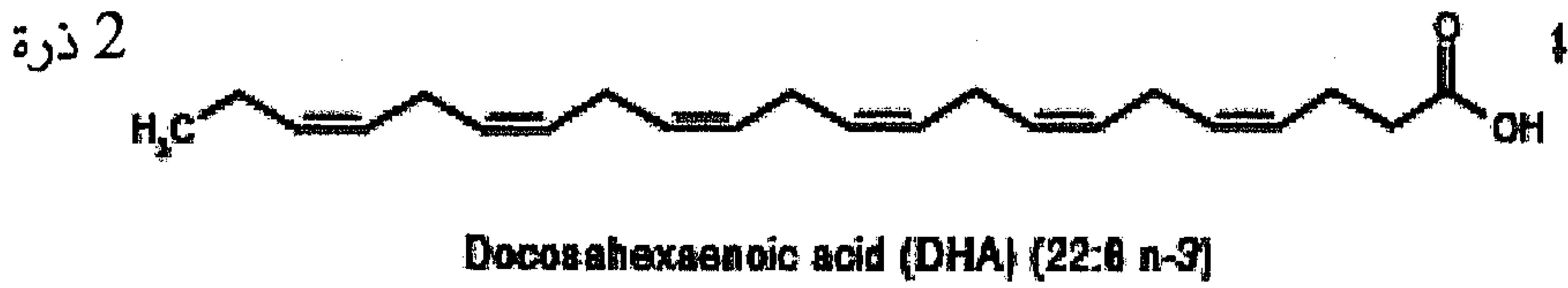
Alpha-Linolenic Acid (omega-3)

2- حامض ايكوسابين تانويك Eicosapentanoic acid (20 ذرة كاربون) موجود في زيوت الاسماك.



2 ذرة

Eicosapentaenoic acid (EPA) (20:5 n-3)



2 ذرة

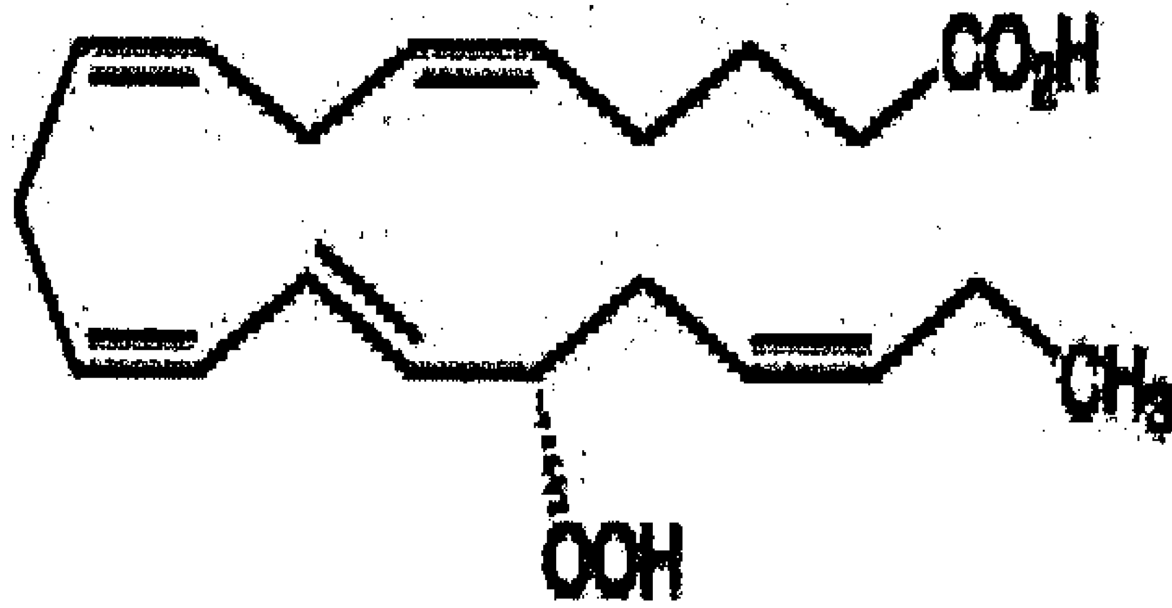
Docosahexaenoic acid (DHA) (22:6 n-3)

سؤال (47): ما هو حامض البنتااينوك Penta-enoic acid ؟

الجواب :

حامض البنتااينوك Penta-enoic acid مصدر طبيعي مهم لعائلة اوميكه ثلاثة family ω3 للحوامض الدهنية غير المشبعة، يتواجد في زيوت الاسماك. تتواجد الحوامض الغير المشبع المتعددة بهيئة التركيب سيزCis-configuration (المجاميع بنفس الاتجاه) في الدهون الطبيعية.

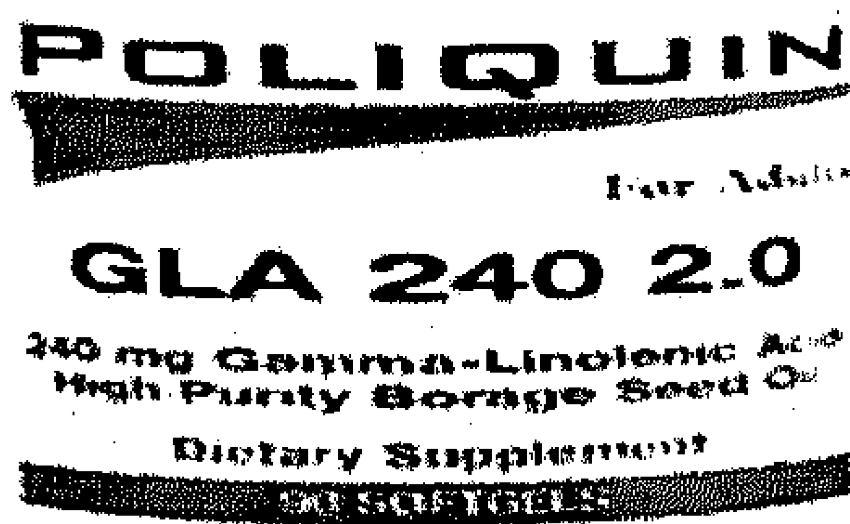


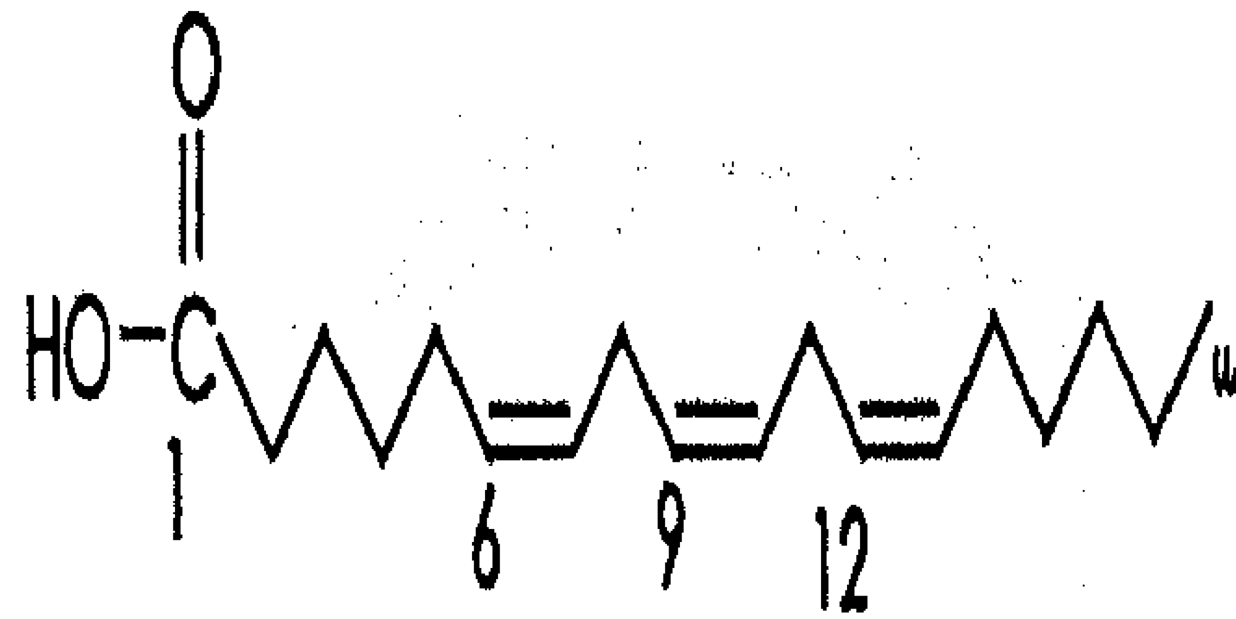


سؤال (48): تكلم عن حامض الكاما لاينولينك Gamma linolenic acid(GLA)؟

الجواب :

1- هو حامض دهني ضروري لعائلة الاوميكا في الجسم .
2- يصنع من الحامض الدهني الضروري حامض لاينوليك Linoleic acid .
3- تتم الاستطالة وتزال درجة التشبع منه ليتحول الى حامض الاركيدونيك Arachidonic acid .
4- يساهم في توسيع الاوعية الدموية Dilating blood vessel .
5- يقلل ضغط الدم Lowering blood pressure .
6- يمنع تصلب الشرايين Atherosclerosis .
7- يثبط نمو الاورام Tumors وانتشار السرطان Cancer .
8- يتواجد في المصادر النباتية لزيوت بذور النباتات لزهرة الربيع Primrose ولسان الثور Borage ،كذلك موجود في الحليب البشري Human milk .





سؤال (49): وضح الفروقات في الايض بين الاحماض الدهنية القصيرة والمتوسطة من جهة والطويلة من جهة اخرى ؟

الجواب :

	الاحماض الدهنية القصيرة والمتوسطة	الاحماض الدهنية الطويلة
1 -	تهضم في المعدة من خلال تحللها	لا تتحلل خلال عملية الهضم في المعدة
2 -	الانزيم الهاضم للدهون البنكرياسي Pancreatic lipase غير ضروري	الانزيم الهاضم للدهون البنكرياسي Pancreatic lipase ضروري
3 -	الاملاح الصفراء Bile salts غير ضروري	الاملاح الصفراء Bile salts ضروري
4 -	داخل خلايا الامعاء يتحلل ثلاثي اسايل كليسيرولTAG الى الاحماض الدهنية .	الاحماض الدهنية الموجودة داخل خلايا الامعاء تعيد تكوين TAG
5 -	تمتص مباشرة الى الدم	تمتص الى اللمفاوي lymphatics بعدها الى القناة الصدرية Thoracic
6 -	تنتقل في الدم مع الالبومين Albumin	تنتقل في الدم بشكل كايلومايكرون
7 -	تتاكسد بواسطة الانسجة المحيطية	تودع Deposited في الانسة الدهنية
8 -	لاتحتاج الى الكارنيتين Carnitine للانتقال من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا (الاكسدة)	تحتاج الى الكارنيتين Carnitine للانتقال من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا (الاكسدة)
9 -	لاتؤثر على تصلب الشرايين Atherosclerosis	تؤثر على تصلب الشرايين Atherosclerosis وارتفاع الكولسترول في الدم Hypercholesterolemia
10 -	من امثلتها حامض بيوتريك Butyric acid (2 ذرة كاربون) موجود في الزبد	من امثلتها حامض بالمتيك Balmitic acid (16 ذرة كاربون) موجود في الخضروات Vegetable

سؤال(50): تكلم عن الاحماض الدهنية الطويلة جدا ؟ معطيا امثلة ؟

الجواب :

1- من الاحماض الدهنية الطويلة جدا حامض ايكوسابنتااينوك Eicosa penta-Enoic acid (EPA) يحتوي على 20 ذرة كاربون وخمسة اواصر مزدوجة. ومن الأمثلة الاخرى المهمة حامض دوكوساهكسااينوك Docosa hexa-enoic acid(DHA) يحتوي على 22 ذرة كاربون وستة اواصر مزدوجة .

2- حامض دوكوساهكسااينوك Docosa hexa-enoic acid (DHA) يصنع في الكبد من الحامض الدهني الضروري حامض لاينولينك Linolenic acid (18 ذرة كاربون ، 3 اواصر مزدوجة، اوميكا ثلاثة Omega-3) ، له دور مهم وضروري في نمو الدماغ وشبكية العين Retina وقشرة المخ Cerebral cortex والحيوانات المنوية Sperms.

3- يتواجد حامض دوكوساهكسااينوك DHA بكميات كبيرة في زيوت الاسماك .

4- نقص حامض دوكوساهكسااينوكDHAفي الدم يلاحظ في مرضى التهاب الشبكية الصبغي Retinitis pigmentosa .

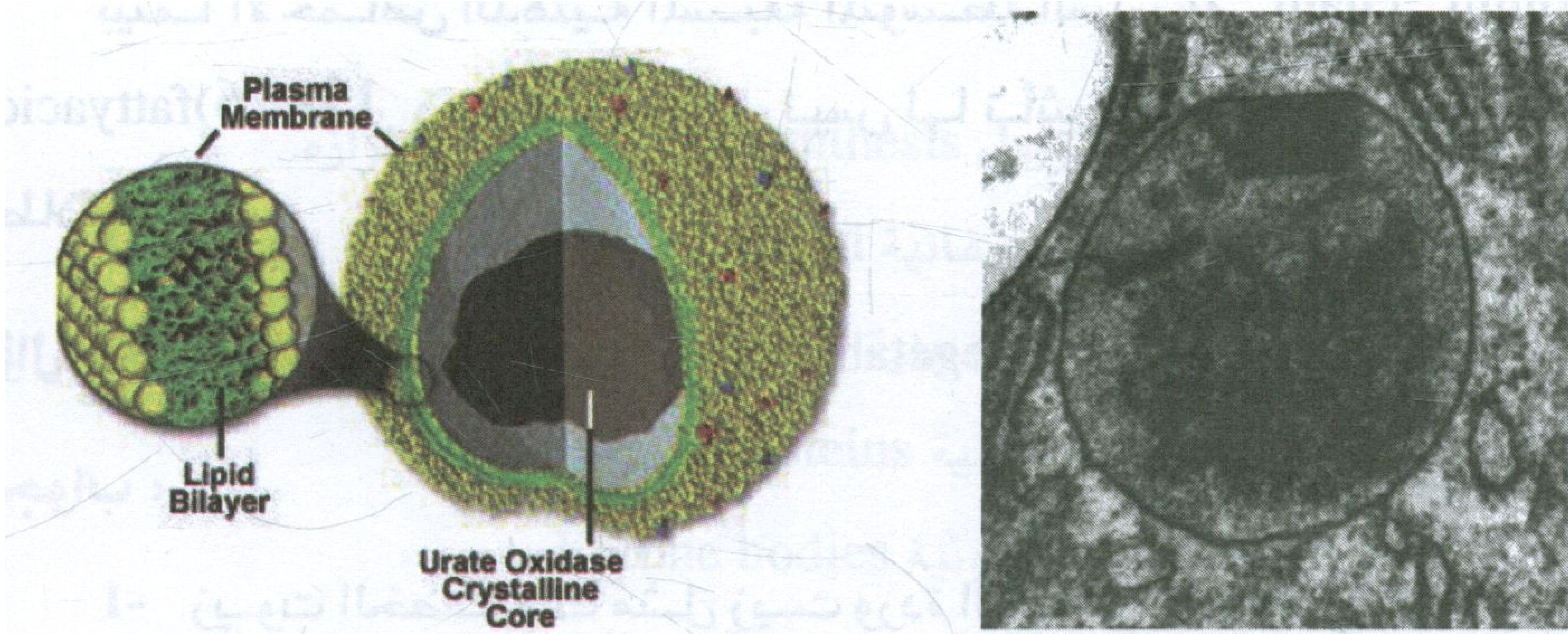
5- في البشر human beings ،حامض دوكوساهكسااينوك DHA يتجمع قبل الولادة في الدماغ حتى الاسبوع الثاني عشر بعد الولادة.

6- الصبغات الخارجية لقضبان شبكية العين Retinal rods تحوي تراكيز عالية من حامض دوكوساهكسا اينوك DHA التي تزيد من سيولة Fluidity الاغشية التي تكون ضرورية للحركة الجانبية Lateral والدورانية Rotational لصبغة الرودوبسين Rhodopsin من خلال الغشاء والتنشيط الضوئي .

7- من الامثلة الاخرى حامض ليكنوسيرك Lignoceric acid الحاوي على 24 ذرة كاربون واصرة مزدوجة واحدة ،وحامض السيريبرونك

Cerebronic acid الحاوي على 24 ذرة كاربون (حامض هيدروكسي ومشبع) يتواجد بشكل جوهري Substantial في الدماغ واحد مكونات دهن الاسفنكومايلين Sphingomyelin .

8- تتأكسد الاحماض الدهني الطويلة بشكل جزئي في البيروكسي سومل Peroxisomal الى احماض دهنية (18 ذرة كاربون) بعد ذلك تغادر البيروكسي سومل Peroxisomal لتدخل الى المايتوكوندريا لتعطي الطاقة بواسطة اكسدة بيتا β-oxidation .



9- الاكسدة التي تحصل بالبيروكسي سومل Peroxisomal تختلف عن الاكسدة بواسطة بيتا ، من خلال الالكترونات القادمة من $FADH_2$ (الخطوة الاولى في اكسدة بيتا) مباشرتا تهب الالكترونات الى الاوكسجين لتكون الهيدروجين بيروكسايد Hydrogen peroxide، حيث هذه لا تنتج طاقة بشكل ATP .

10-عندما تنتج البيروكسي سومل Peroxisomal الهيدروجين بيروكسايد Hydrogen peroxide الميكانيكية الاولى لقتل البكتريا Bacteria بواسطة خلايا العدلات Neutrophils ،اما الهيدروجين بيروكسايد Hydrogen peroxide غير المرغوب فيه يتم التخلص من سميته Detoxified بواسطة انزيم الكتليس Catalase .

سؤال (51): من افضل للجسم الاحماض الدهنية المشبعة الطويلة السلسلة ام المتوسطة السلسلة ؟

الجواب :

الاحماض الدهنية المشبعة الطويلة السلسلة Long chain fatty acids مثل حامض الستيرك Steric acid ،تحث الاستجابات الالتهابية ولها تأثير معنوي في اعاقة Impedes نمو الخلايا الطلائية Endothelial وبقائها ولها تأثيرات مضرة Harmful على النظام الوعائي Vascular system .

بينما الاحماض الدهنية المشبعة المتوسطة السلسلة Medium chain fattyacids(6 -12 ذرة كاربون) ليس لها تأثير معنوي على نمو الخلايا الطلائية .

سؤال (52): ما فائدة زيوت الخضروات Vegetable oils وزيوت السمك Fish oils ؟

الجواب :

1- زيوت الخضروات مثل زيت وردة الشمس Sun flower تحوي الاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة PUFA الضرورية في استرة الكولسترول في الدم ليدخل الى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL ليتخلص من الكولسترول الزائد ونقله الى الكبد .كذلك ضروري للطرح النهائي للكولسترول ،لذلك الPUFA تقلل من مستوى الكولسترول في الدم .

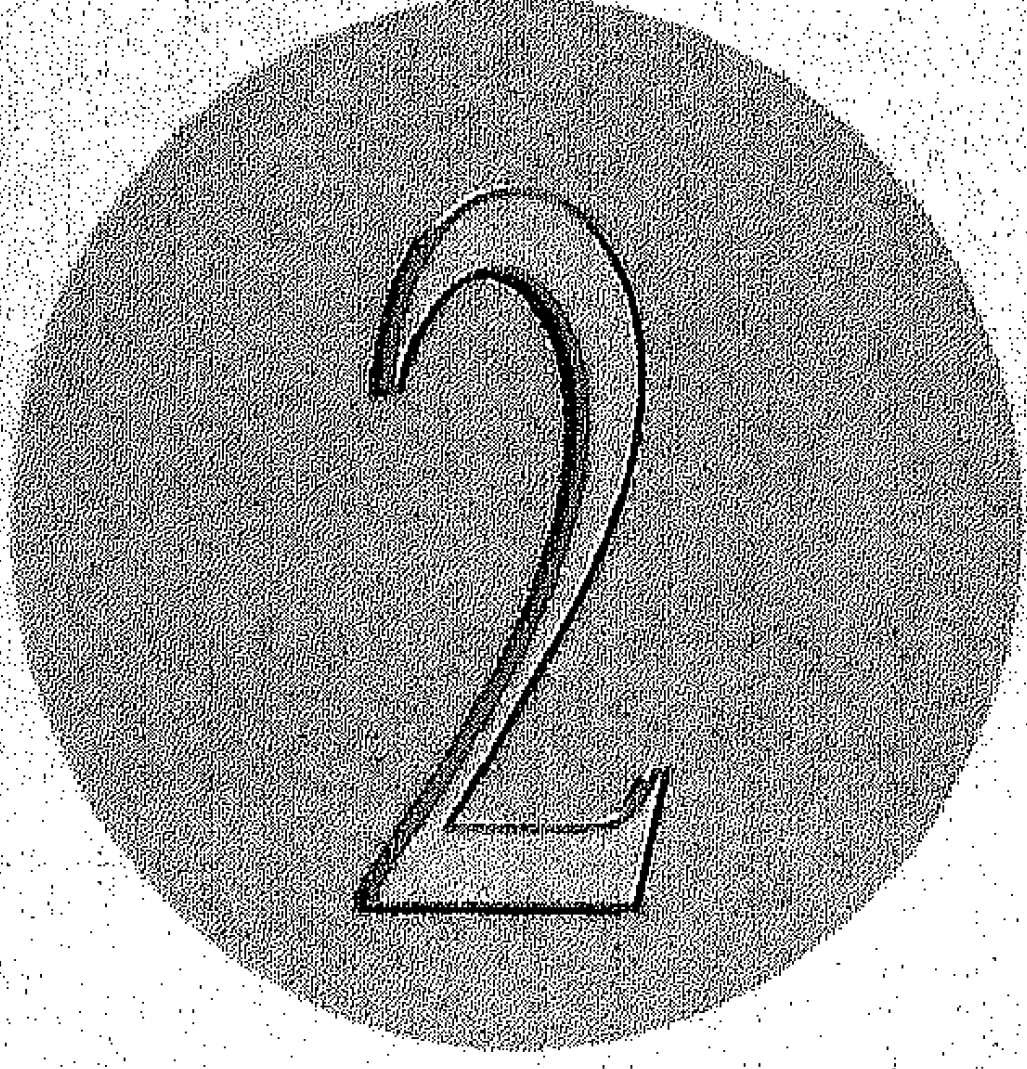
2- زيوت السمك حاوية على الاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة PUFA والاحماض الدهنية من نوع اوميكا ثلاثة (حامض دهني ضروري) Omega-3 fatty acids التي تقلل من مستوى البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (الدهن السيء) LDL وبذلك من خطورة امراض القلب Cardiovascular disease (CAD) .علما ان الكمية التي يحتاجها من زيت السمك غرام واحد / يوم (تحوي حامض

ايكوسابنتااينوك Eicosa penta-enoic acid(EPA) جنبا إلى جنب مع حامض دوكوساهكسااينوك (Docosa hexa-enoic acid (DHA)

سؤال (53): ما هو دور الكبد في ايض الدهون ؟

الجواب :

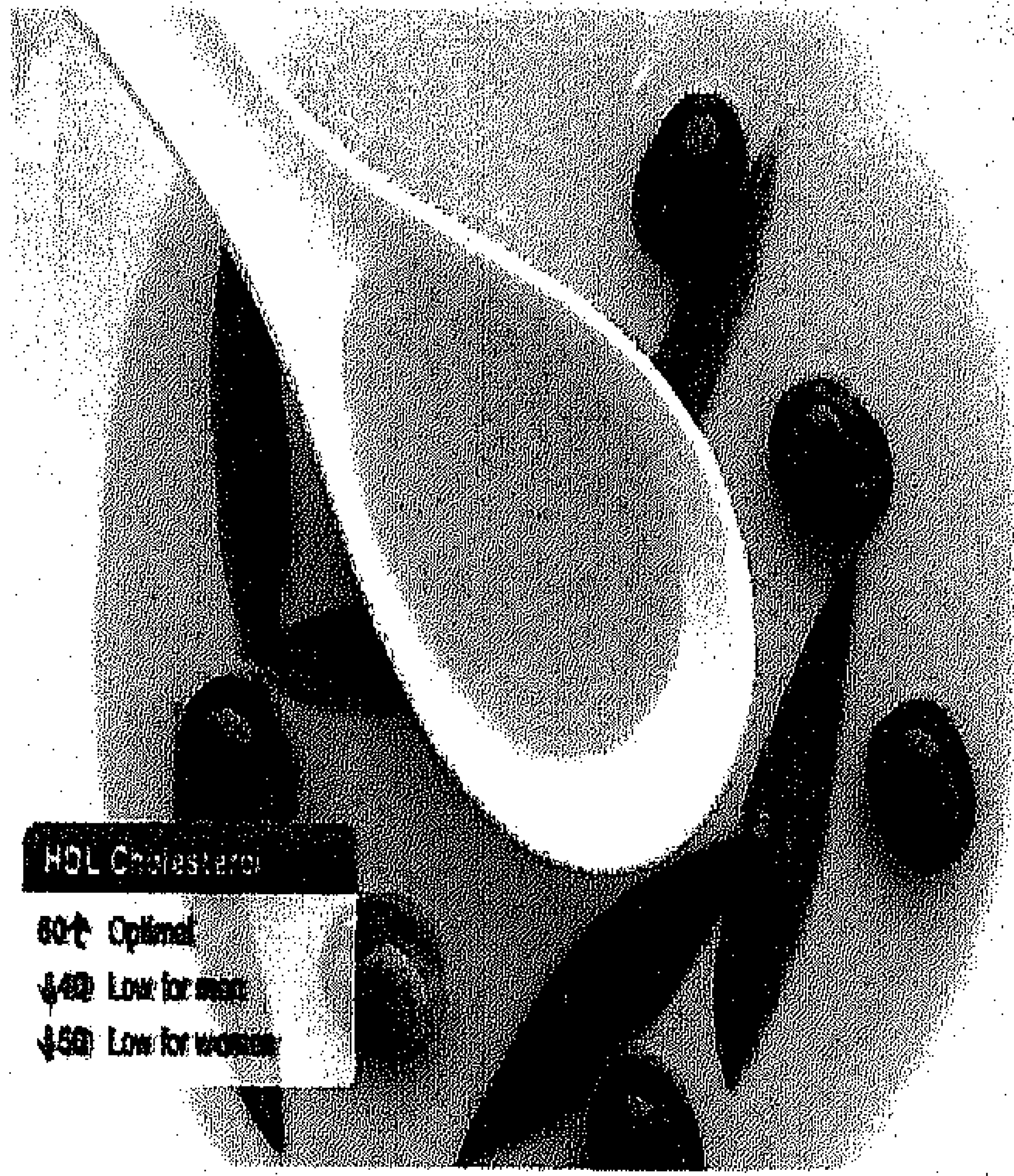
1- تصنيع الاحماض الدهنية Fatty acid synthesis.
2- تصنيع ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylclycerol synthesis في الكبد.
3- تصنيع الكولستيرول Cholesterol synthesis وافرازه.
4- تصنيع الدهون الفوسفاتية Phospholipid .
5- اكسدة الاحماض الدهنية Fatty acids لإنتاج الطاقة.
6- انتاج البروتينات الدهنية Lipoproteins .
7- انتاج الاجسام الكيتونية Ketone bodies .
8- تكوين وافراز املاح الصفراء Bile salts .

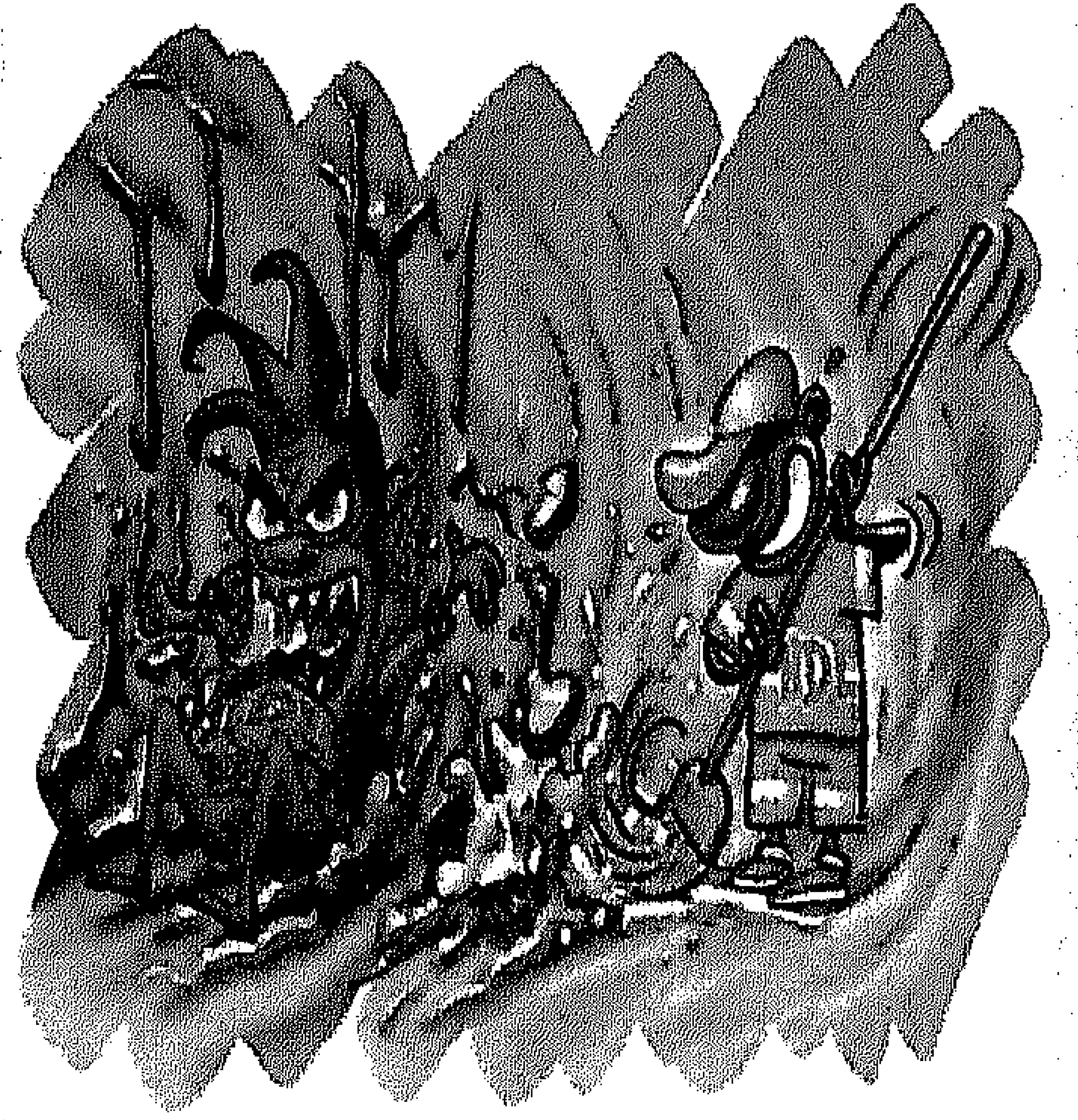


الفصل الثاني

هضم وامتصاص الدهون

Digestion and Absorption of lipids





الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الفصل الثاني

هضم وامتصاص الدهون

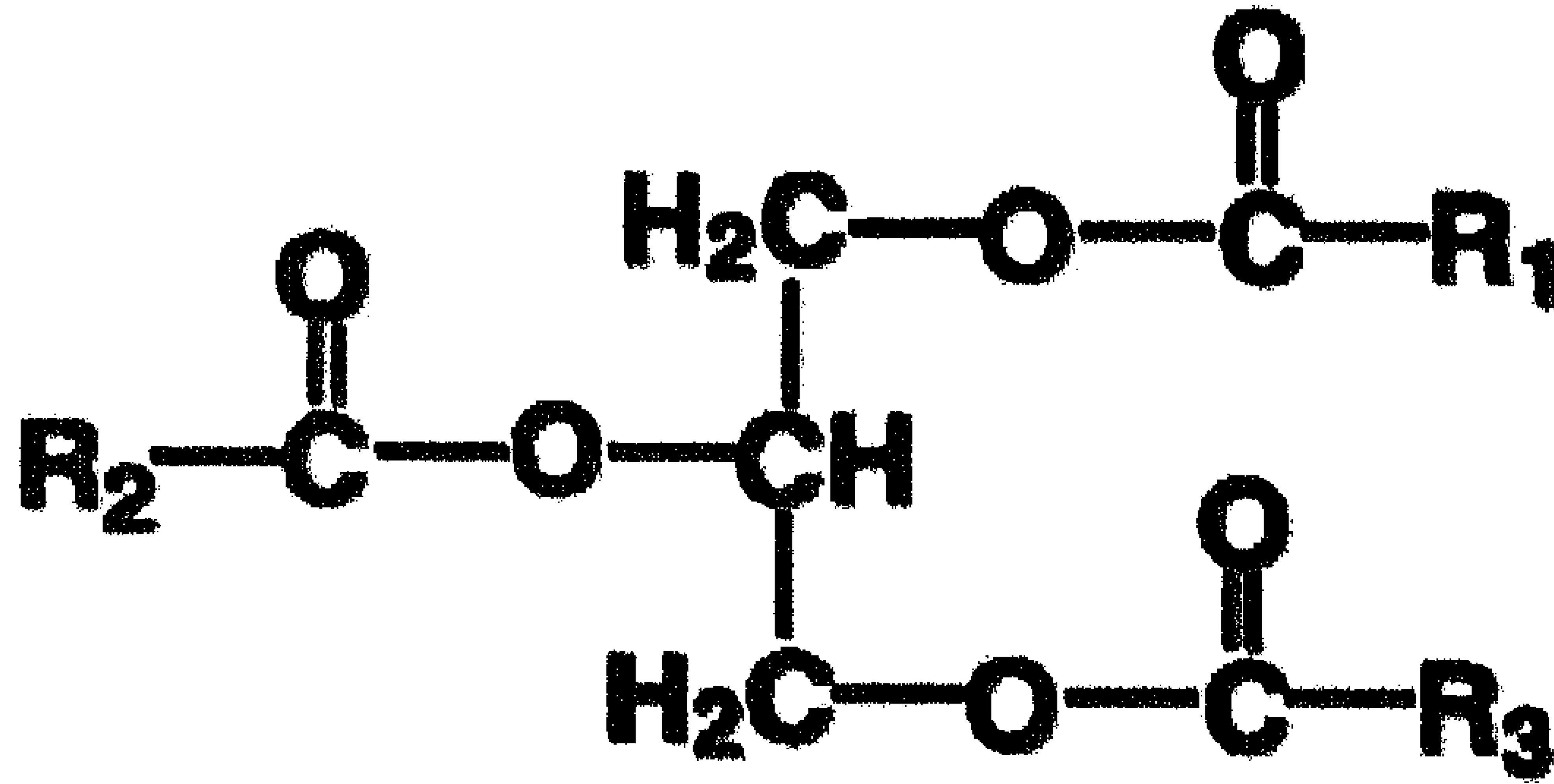
Digestion and Absorption of lipids

سؤال(1): ما هي الدهون الرئيسية في الغذاء؟

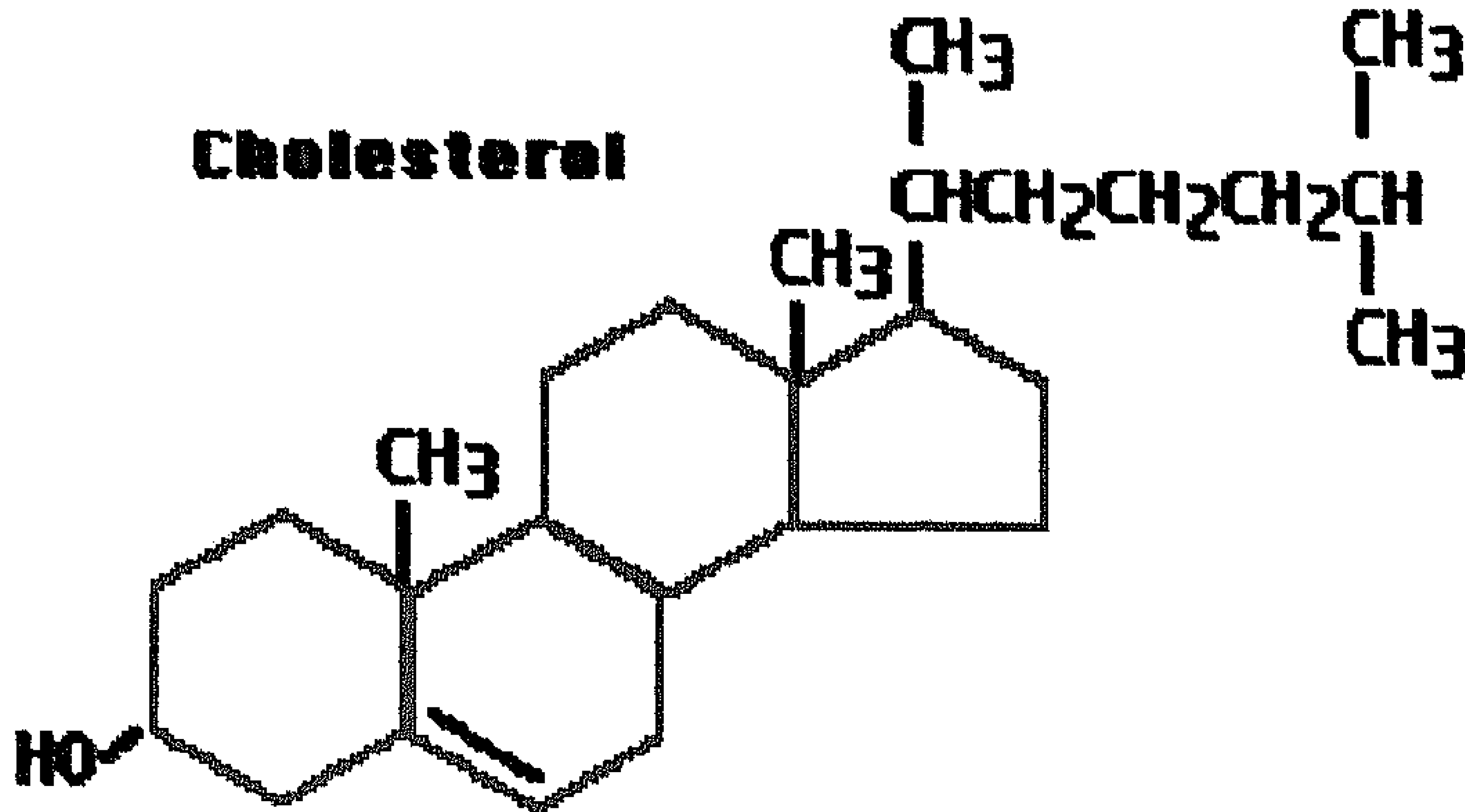
الجواب :

توجد خمسة انواع رئيسية في الغذاء :

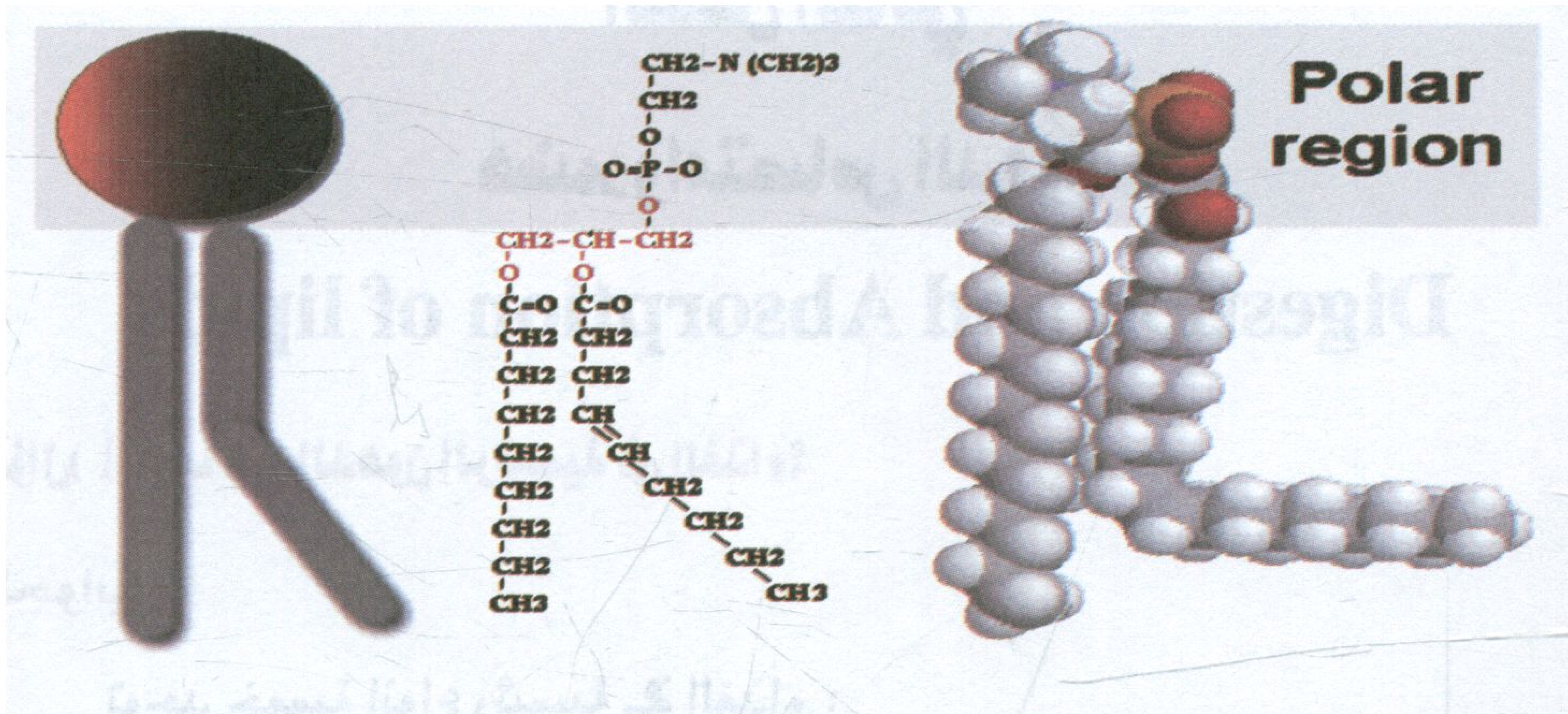
1- ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol.



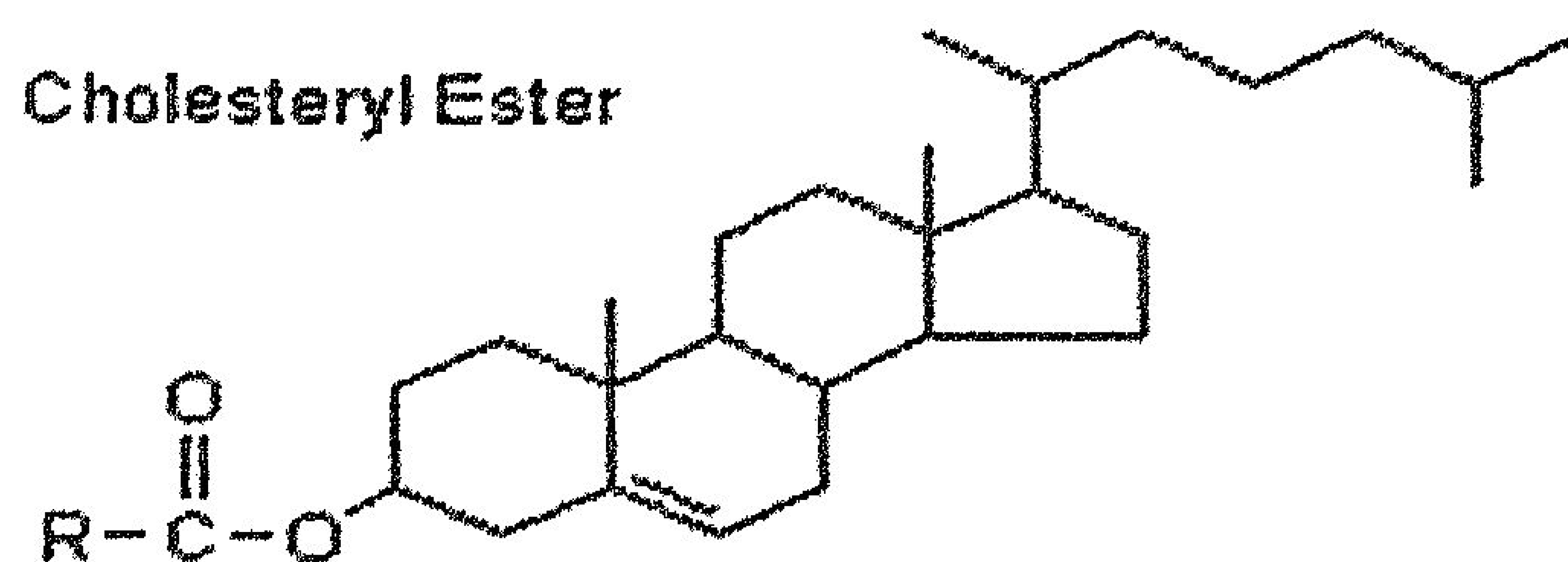
2- الكولسترول Cholesterol .



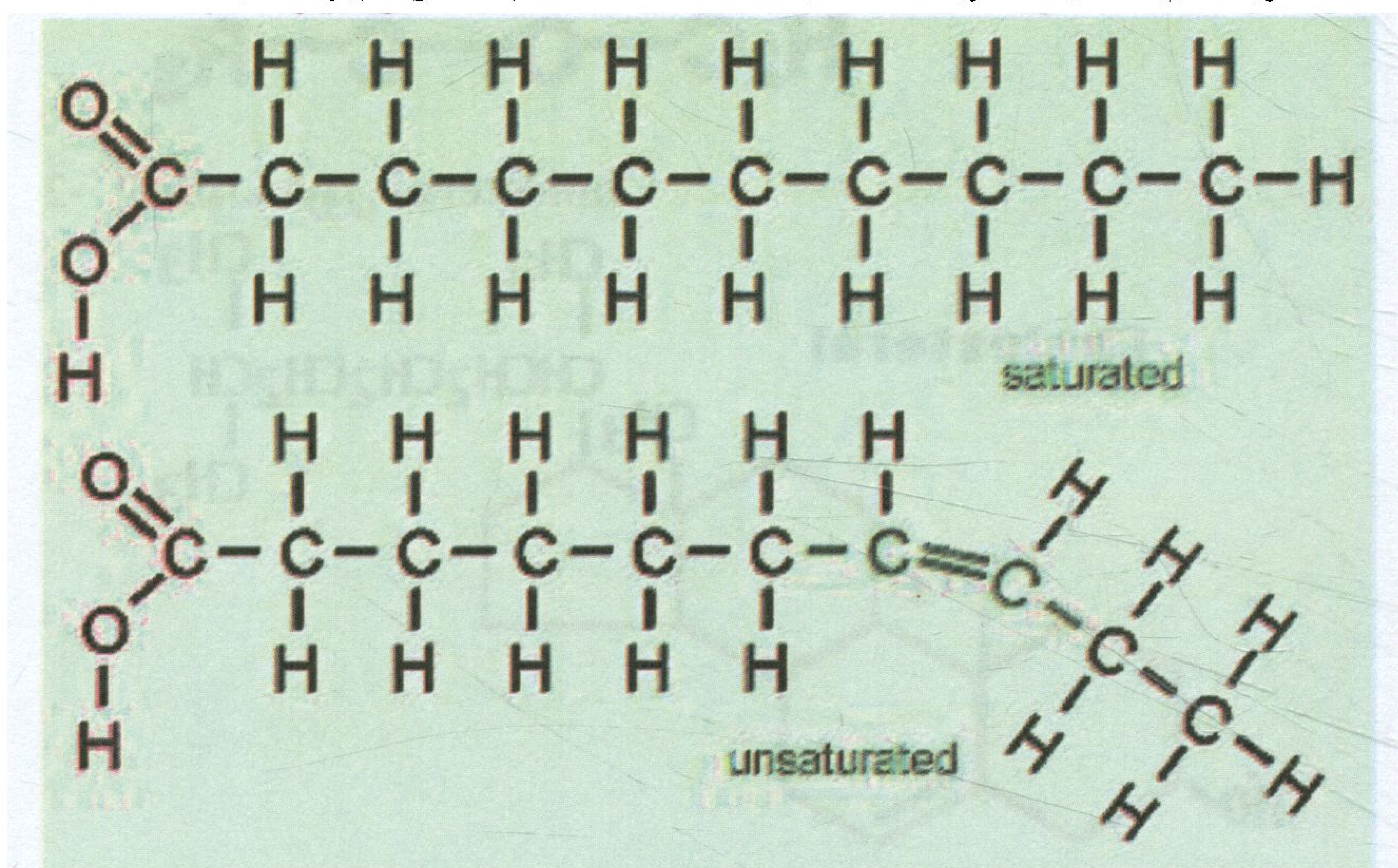
3- الدهون الفوسفاتية **Phospholipid** .



4- الكولستيرول المؤستر (كولستيرول + حامض دهني).



5- حوامض دهنية حرة Free fatty acid (مشبعة او غير مشبعة).



سؤال(2): كيف يتم هضم الدهون في الفم Mouth والمعدة Stomach؟

الجواب :

تحصل عملية الهضم من خلال :

1- وجود الانزيم اللساني الهاضم للدهون Lingual lipase الذي يفرز من الفم Mouth والذي يدخل الى المعدة مع الطعام ليعمل على هضم ثلاثي اسايل كليسيرول الحاوي على احماض دهنية قصيرة Short chain fatty acid ، ومتوسطة Medium ويعمل الانزيم في الفم والمعدة بسبب امتلاكه على اس هيدروجيني pH بمدى واسع من 2.5 - 5 ، ولهذا الانزيم فعالية عالية وملحوظة عند الاطفال الرضع.

2- وجود الانزيم المعدي الهاضم للدهون Gastric lipase والذي يملك اس هيدروجيني pH مقداره 5.4 ويفرز من خلايا رئيسية تسمى Chief cells التي تحفز بواسطة الكاسترين Gastrin ، نسبة ما يتم هضمه من ثلاثي اسايل كليسيرول في المعدة يقدر بحوالي 30٪ .

سؤال (3): كيف يتم هضم الدهون في الامعاء Intestine ؟

الجواب :

تحصل عملية الهضم من خلال :

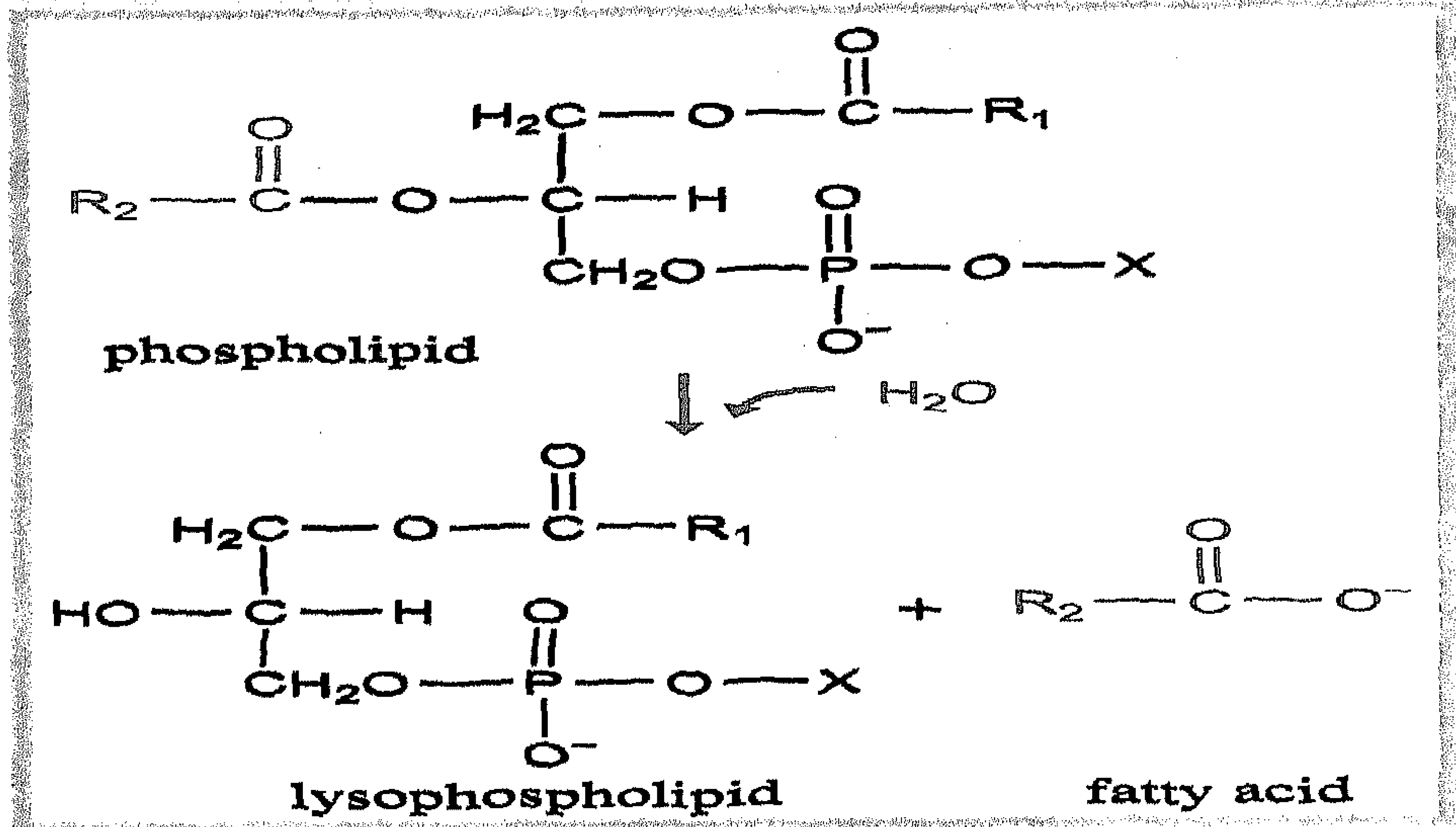
1- **عملية الاستحلاب Emulsification للدهون** : حيث يتم تكوين قطرات صغيرة لتعطي شد سطحي قليل وزيادة في المساحة السطحية للقطرات لكي تفضل بواسطة املاح الصفراء والمزج الميكانيكي Mechanical mixingمن قبل الامعاء والدهون الفوسفاتية ، ومن اهم مكونات الصفراء املاح الصفراء Bile salts (24 غرام مقدار ما يفرز يوميا) ، دهون الفوسفو Phospholipid (11 غرام مقدار ما يفرز يوميا)، الكولسترول Cholesterol (2 غرام مقدار ما يفرز يوميا)

2- وجود الاملاح الصفراء مثل الصوديوم كلايكوليت Sodium glycocholate والتايروكوليت Taurocholate ومن اهم وضائقها :

- لها اهمية كبيرة في عملية الهضم من خلال زيادة المساحة السطحية وتقليل الشد السطحي للقطرات لكي تعزز وتزيد من فعالية الانزيمات الهاضمة عليها.
- تعمل على معادلة المواد الحامضية القادمة من المعدة بسبب امتلاكها اس هيدروجينيpH 7.7 وبذلك توفر وسط مناسب لعمل الانزيمات البنكرياسية.
- تساعد على امتصاص الفيتامينات الذائبة في الدهون .
- تكسر نواتج الكولسترول.
- جزيئات لها خواص قطبية وغير قطبية .
- نتاجها يحصل في الكبد من الكولسترول الزائد عن الجسم .

3- وجود ثلاثة انزيمات محللة للدهون :الانزيم البنكرياسي Pancreatic enzyme ، الانزيم الدهني المساعد co-lipase وانزيم الكولسترول استريس Cholesterol esterase الذي يحلل الكولسترول المؤستر الى الكولسترول والاحماض الدهنية وانزيم الفوسفولايبيس الثاني Phosphlipase A2 الذي

يحلل الدهون الفوسفاتية الى دهون الايسوفوسفو Lysophospholipid والاحماض الدهنية.



سؤال(4): تكلم عن عملية هضم ثلاثي اسايل كليسيرول في الامعاء Intestine

الجواب :

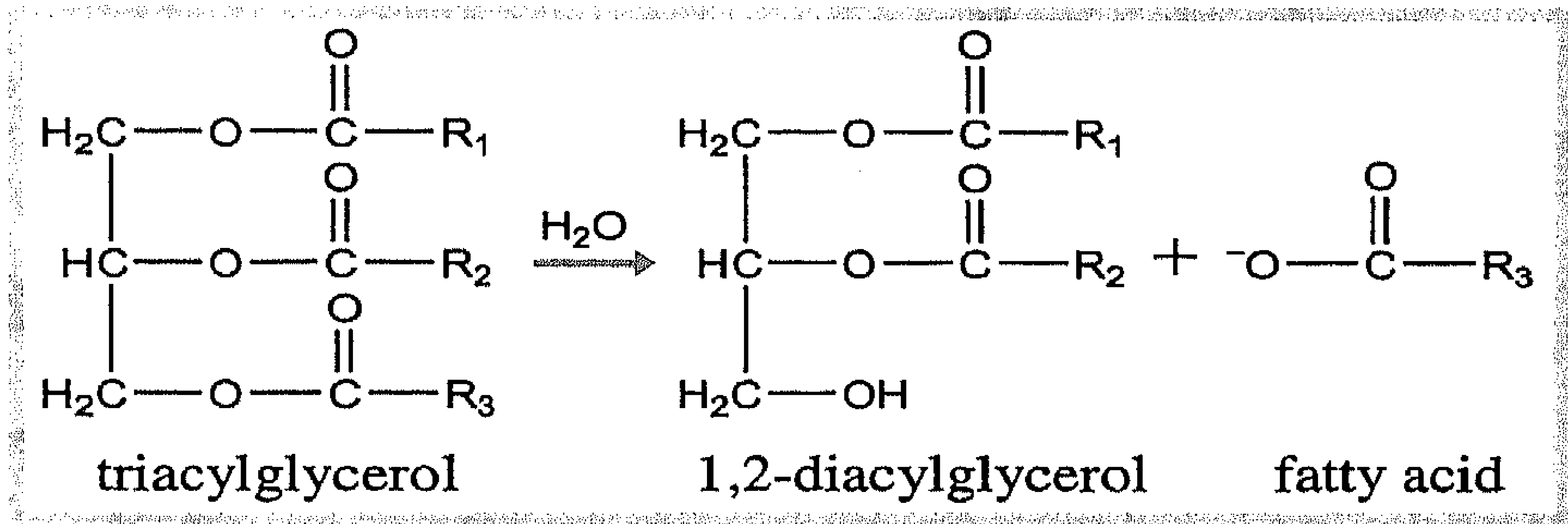
يمكن توضيح عملية الهضم من خلال النقاط التالية :

1- تتكون جزيئة ثلاثي اسايل كليسيرول من الكليسيرول المرتبط مع ثلاثة من الاحماض الدهنية عند ذرة الكاربون 1و2و3 ، يعمل الانزيم الدهني البنكرياسي Pancreatic lipase وبشكل فعال وسريع على ذرة الكاربون الاولى ومن ثم على ذرة الكاربون الثالثة لكن بفعالية اقل ليكون الناتج النهائي وجود حامض دهني واحد على ذرة الكاربون الثانية (احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الثانية 2- monoacylglcerol) لعدم قابلية الانزيم على العمل على تلك الذرة .

2- وجود انزيم الايزومريس Isomerase الذي يساعد على ازاحة الحامض الدهني من ذرة الكاربون الثانية الى ذرة الكاربون الاولى ، الذي يستطيع الانزيم العمل عليها ليعطي ناتج نهائي يتكون من الكليسيرول وثلاثة من الحوامض الدهنية .

3- عمليا وجد ان عملية هضم ثلاثي اسايل كليسيرول بواسطة الامعاء يحصل جزيئيا وليس كليا ،أي وجد ان الناتج النهائي لعملية الهضم :

- احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الثانية 2- monoacylglcerol بنسبة تقدر حوالي 78٪ .
- احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الاولى 1- monoacylglcerol بنسبة 6 تقدر حوالي ٪ .
- الكليسيرول واثنان من الاحماض الدهنية بنسبة تقدر حوالي 14٪.



سؤال(5): كيف يتم هضم وامتصاص الكولسترول ؟

الجواب :

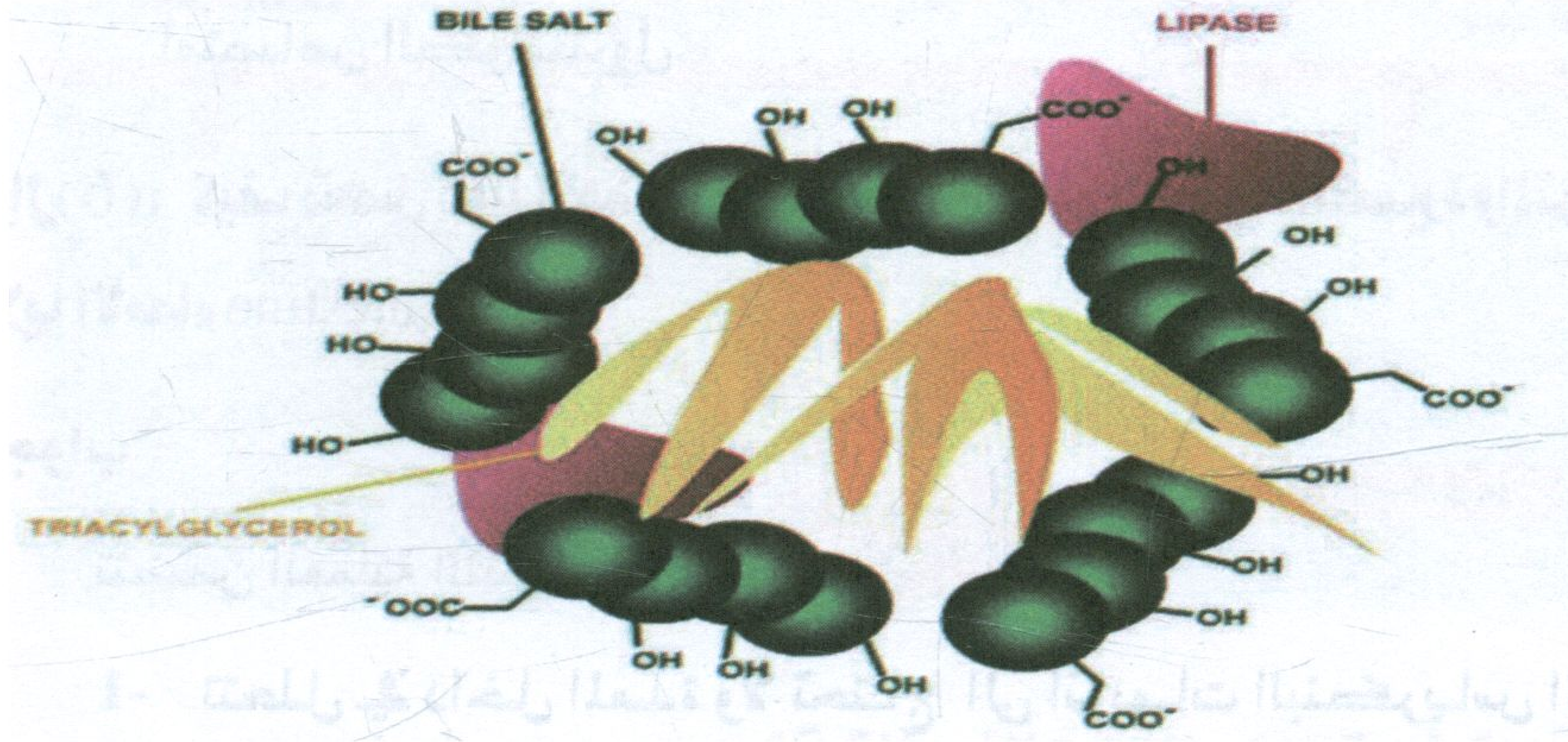
يمكن توضيح عملية هضم وامتصاص الكولسترول من خلال النقاط التالية:

1- يتواجد الكولسترول في الغذاء بشكل كولسترول مؤستر ويتحلل بواسطة انزيم الكولسترول استريس Cholesterol esterase ليعطي الكولسترول والحامض الدهني المرتبط معه.



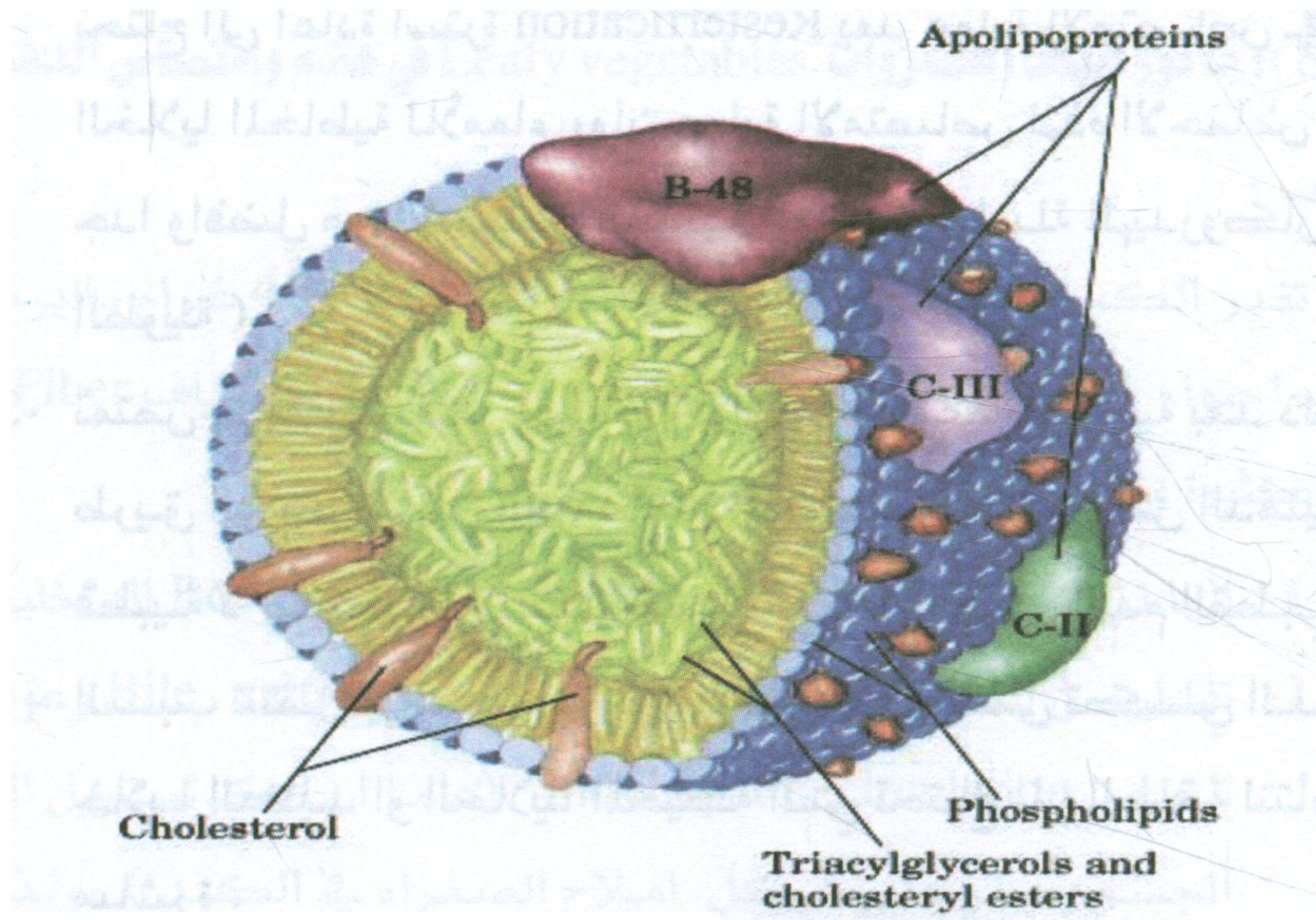
$$\text{Cholesterol esters} + H_2O \xrightarrow{ChEt} \text{cholesterol} + \text{fatty acids} \quad (3)$$

2- الكولسترول الحر يندمج مع الاملاح الصفراء والحويصلات الدهنية Mixed micelle ليمتص الى الخلايا المخاطية في الامعاء Mucosal cell وهنالك بروتين خاص يسمح لانتقال الكولسترول الى تلك الخلايا .



3- في داخل الخلايا المخاطية يعاد استرة الكولسترول مع الاحماض الدهنية، ليتكون الكولسترول المؤستر مرة ثانية .

4- في داخل الخلايا المخاطية يتم تصنيع الكايلومايكرونات Chylomicrons او تسمى الدقائق الكيلوسية (البروتينات الدهنية) التي تقوم بنقل الكولسترول المؤستر بداخلها.



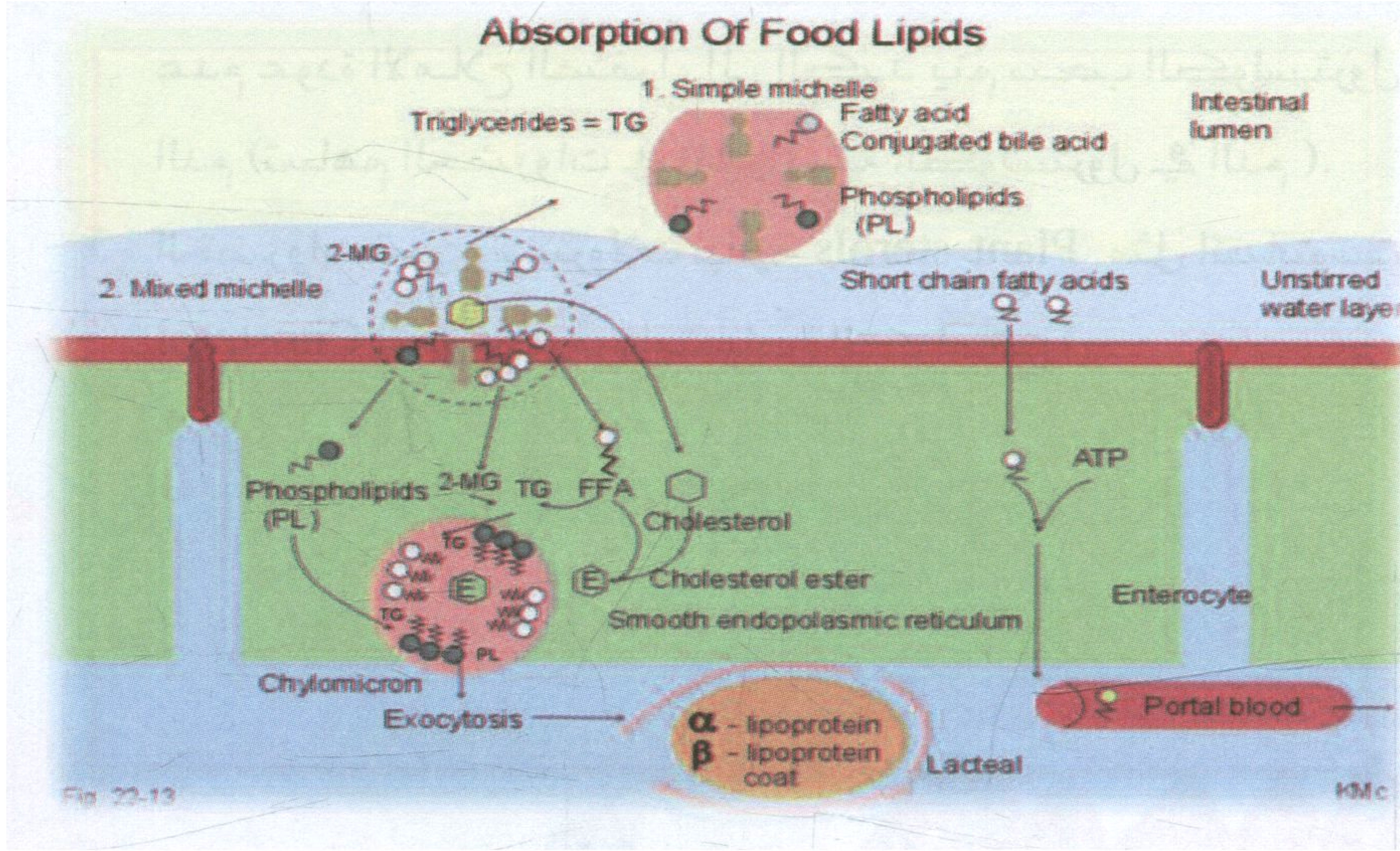
5- يصل الكولستيرول القادم من الغذاء الى الكبد من خلال الكايلومايكرونات المتبقية Remnants بعد دورانها في مجرى الدم.
6- الاستيرولات النباتية Plant sterol مثل سايتوستيرول Sitosterol تقلل من امتصاص الكولستيرول.

سؤال(6): كيف تحصل عملية هضم وامتصاص الاحماض الدهنية القصيرة والمتوسطة في خلايا الامعاء Intestine ؟

الجواب :

تتضمن العملية النقاط التالية :

1- تتحلل في داخل المعدة ولا تحتاج الى انزيمات البنكرياس الهاضمة وكذلك لا تحتاج الى الاملاح الصفراء، من الحوامض الدهنية القصيرة حامض البوتيريك (4 ذرات كاربون) الموجود في الزبد، الاجبان، الحليب وحامض لايوريك Laurici (12ذرة كاربون) الموجود في زيت جوز الهند Coconut oil .
2- الاحماض الدهنية القصيرة والمتوسطة السلسلة الهيدركاربونية لا تحتاج الى اعادة استرة Resterfication بعد عملية الامتصاص في داخل الخلايا المخاطية للأمعاء ،وان عملية الامتصاص لهذه الاحماض سريعة جدا وافضل من الاحماض الدهنية العالية السلسلة الهيدروكاربونية (الطويلة).
3- تمتص بشكل مباشر الى الدم بواسطة الاوعية الدموية بعد ذلك عن طريق الوريد البابي Portal vein ،ولكون الاحماض الدهنية غير قطبية لا تستطيع ان تنتقل بسهولة خلال مجرى الدم القطبي لهذا السبب تنتقل بواسطة بروتين الالبومين (يسمى تكسي الدم) الى خلايا الكبد او الخلايا المحيطة التي تحتاج الى الطاقة لتتأكسد مباشرة .



سؤال (7): كيف يتم هضم الدهون الفوسفاتية ؟

الجواب :

يتم من خلال وجود انزيم المحلل للدهون الفوسفاتية النوع الثاني Phospholipase A2 ليعطي دهون الايسوفوسفو Lysophospholipid والحامض الدهني.

سؤال(8): ما دور الياف الخضروات Leafy vegetables في هضم وامتصاص الدهون ؟

الجواب :

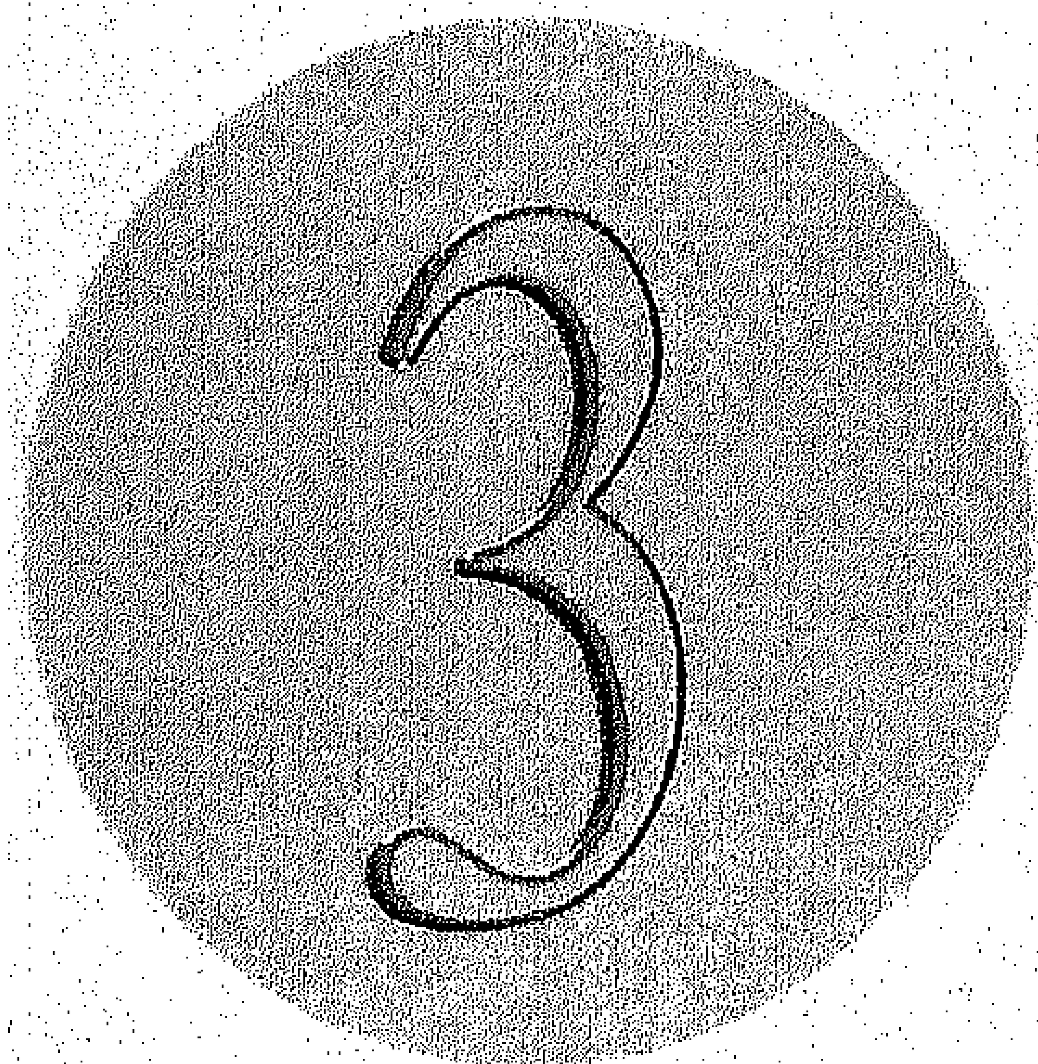
تقدر الكمية المطلوبة من الخضروات والفواكه 400 غرام باليوم الواحد وبسبب احتواء اوراق الخضروات Leafy vegetables على الالياف Fiber فان لها فوائد كثيرة منها :

1- انها تزيد من قدرة حركة Motility الاحشاء Bowels الداخلية .

2- تقلل من اعادة امتصاص الاملاح الصفراء Bile salts وعودتها الى الكبد Intrehepatic circulation (علما ان الكولسترول الزائد في الجسم يصنع على شكل املاح الصفراء في الكبد) ،ولذلك عند

عدم عودة الاملاح الصفراء الى الكبد يتم سحب الكولسترول من الدم (تساهم الخضروات في تقليل نسبة الكولسترول في الدم).

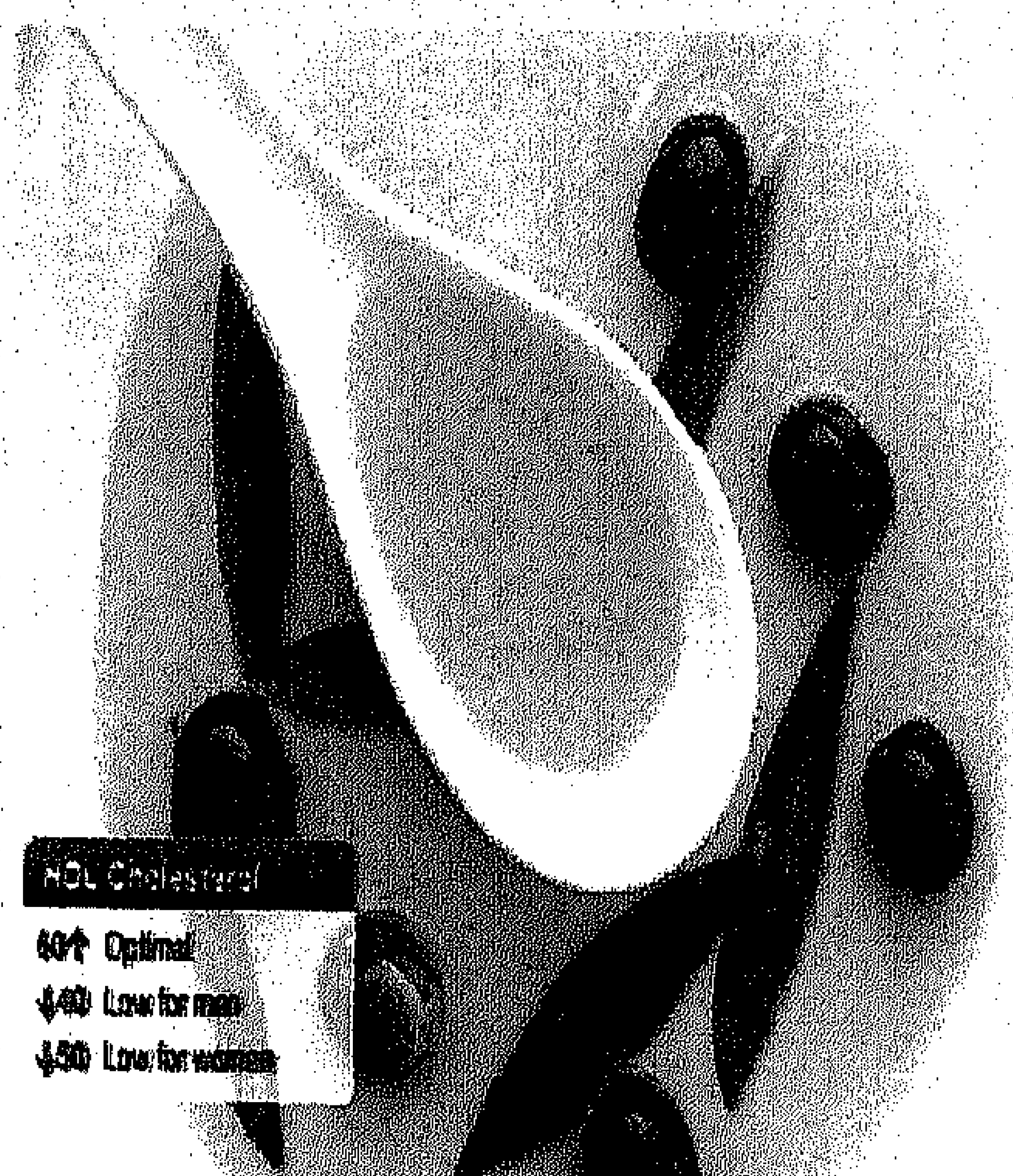
3- الخضروات تحوي ستيرولات نباتية Plant sterols مثل السايتوستيرول Citosterol الذي يقلل من امتصاص الكولستيرول .

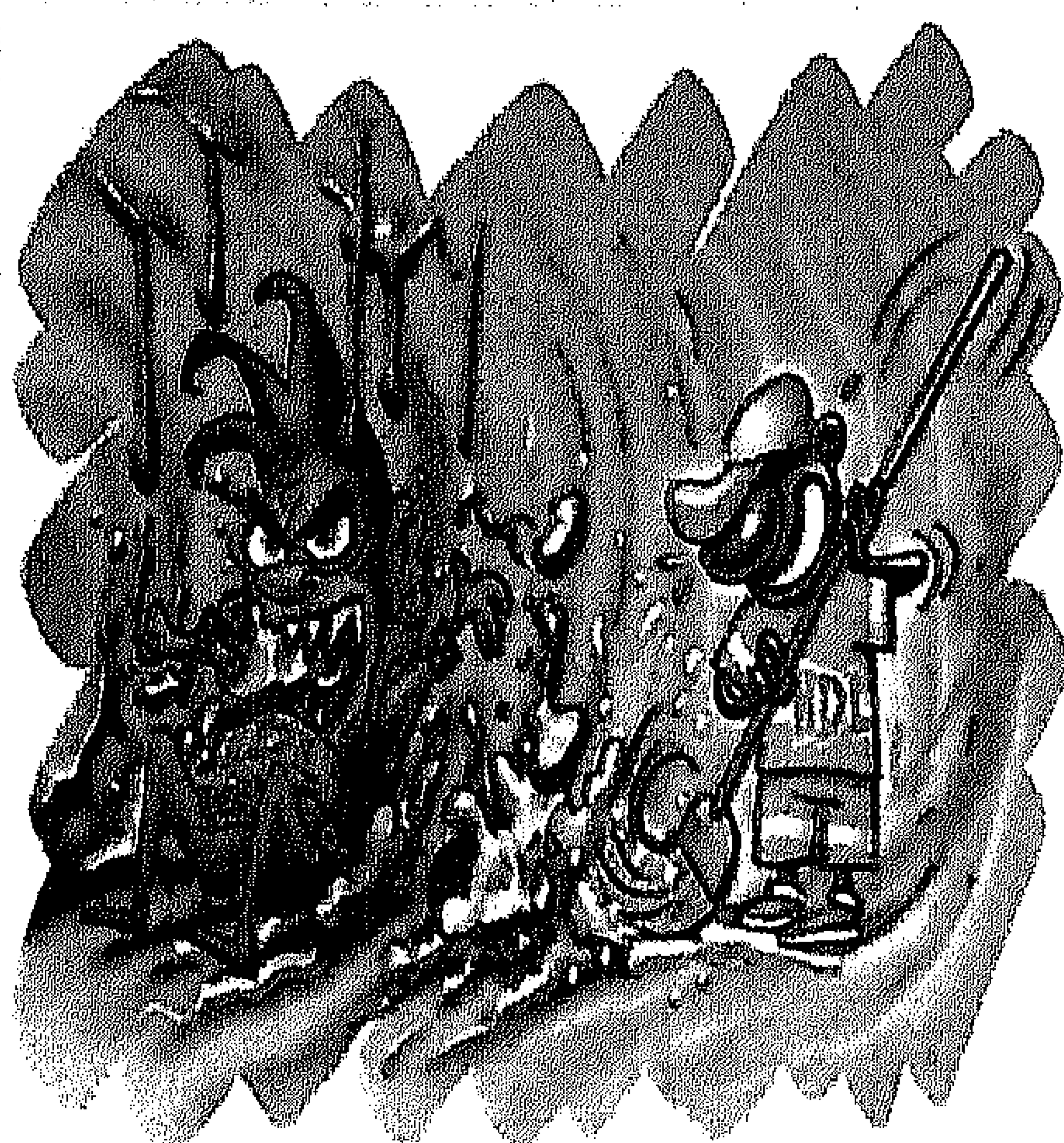


الفصل الثالث

دهون البلازما

Plasma lipids





الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الفصل الثالث

دهون البلازما Plasma lipids

سؤال(1): كيف تتواجد الدهون في البلازما ؟ ولماذا؟

الجواب :

بسبب كون الدهون غير قطبية (غير ذائبة بالماء ،لذلك غير ذائبة بالدم) مثل ثلاثي اسايل كليسيرول، الكولسترول ،الاحماض الدهنية والدهون الفوسفاتية تملك جزء قطبي واخر غير قطبي) لذلك لها خواص متعددة :

1- تحتاج الى ناقل في البلازما لكي تتحرك ،ولهذا السبب تكون معقدات مع البروتينات تسمى البروتينات الدهنية Lipoproteins (جزء دهني وجزء صغير بروتيني) ويعطى مختصر له Lp.

2- ان الجزء البروتيني يعطي الخاصية القطبية (الذائبة) .

3- يسمى الجزء البروتيني ابولايبوبروتين Apolipoproteins او ابو بروتين Apoprotein.

4- ان كمية الدهون الكلية في البلازما حوالي 400 - 600 ملغرام / 100مليلتر ، وتتوزع بشكل ثلاثي اسايل كليسيرول بنسبة 30٪، الكولسترول 40 بنسبة ٪ و الدهون الفوسفاتية بنسبة 20 ٪ .

5- وظيفة البروتينات الدهنية نقل الدهون حول الجسم في الدم .

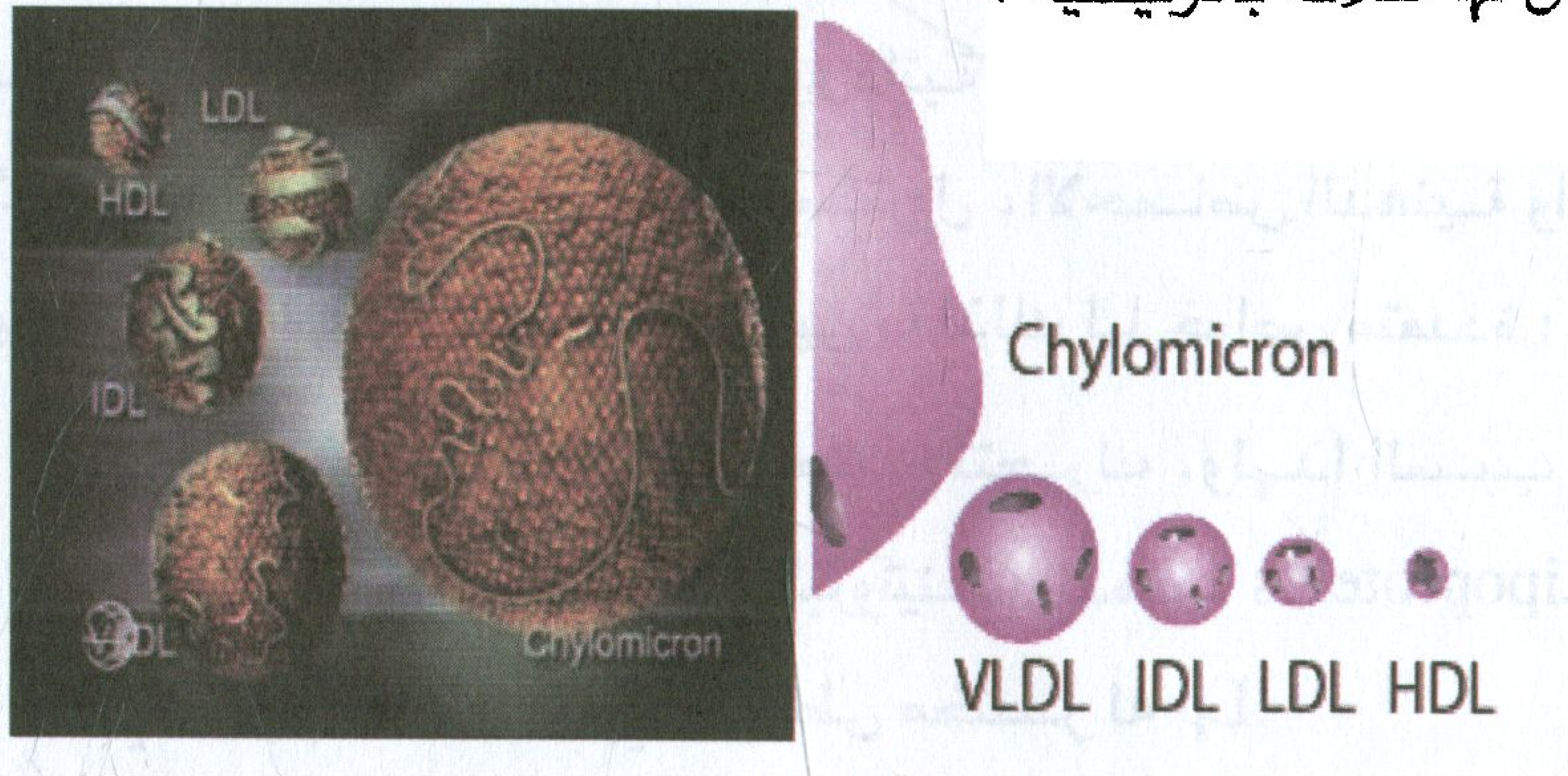
6- جزء صغير من الاحماض الطويلة السلسلة غير المؤسترة او الاحماض الدهنية الحرة تمثل نسبة اقل من 5٪ من الاحماض الدهنية القليلة المتواجدة في البلازما .

7- الاحماض الدهنية غير المؤسترة حاليا تعرف بانها اكثر فعالية من دهون البلازما الاخرى وتملك عمر نصف قليل حوالي 2 -3 دقيقة .

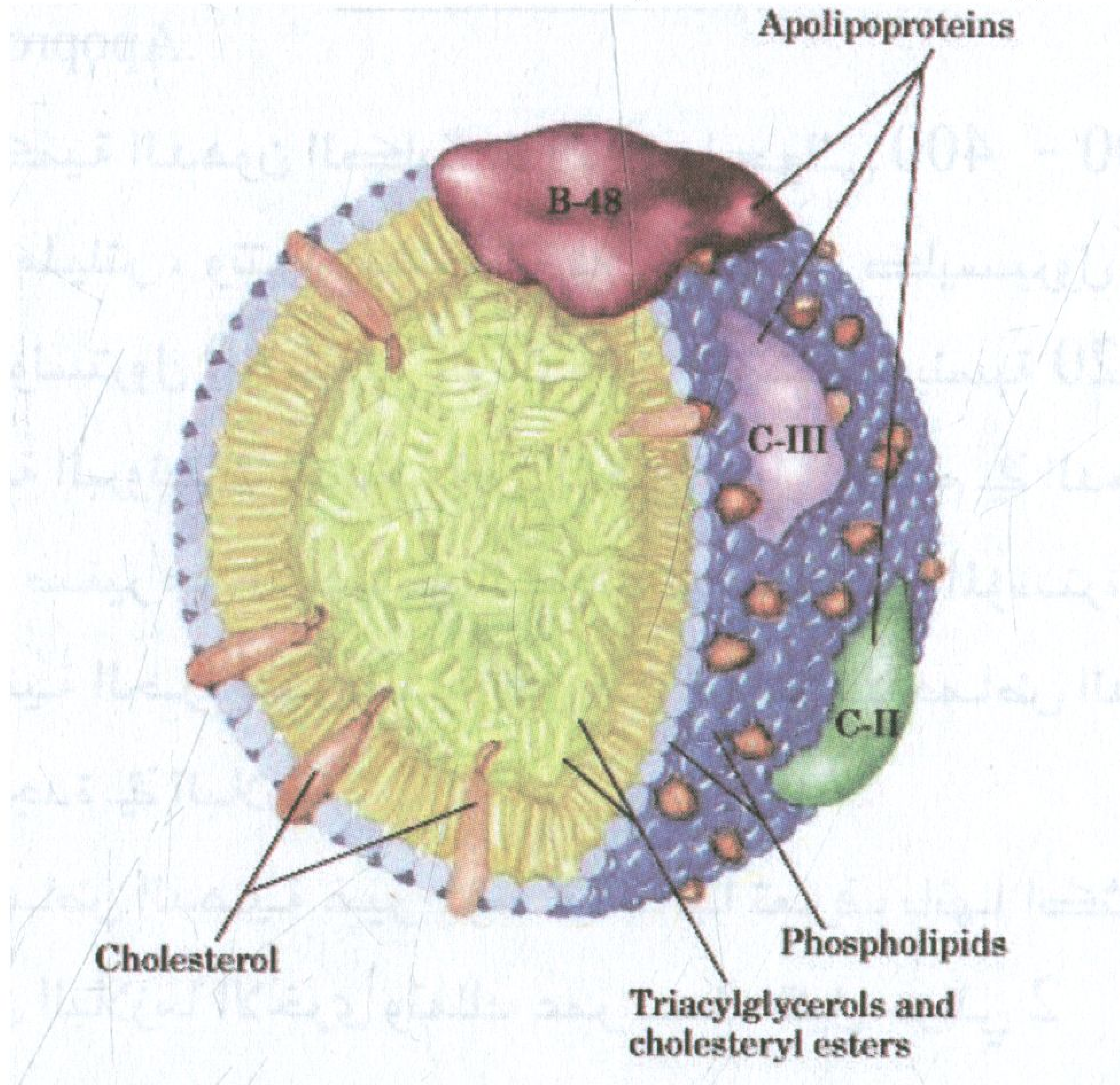
سؤال (2): ماهي انواع البروتينات الدهنية Lipoproteins ؟

الجواب :

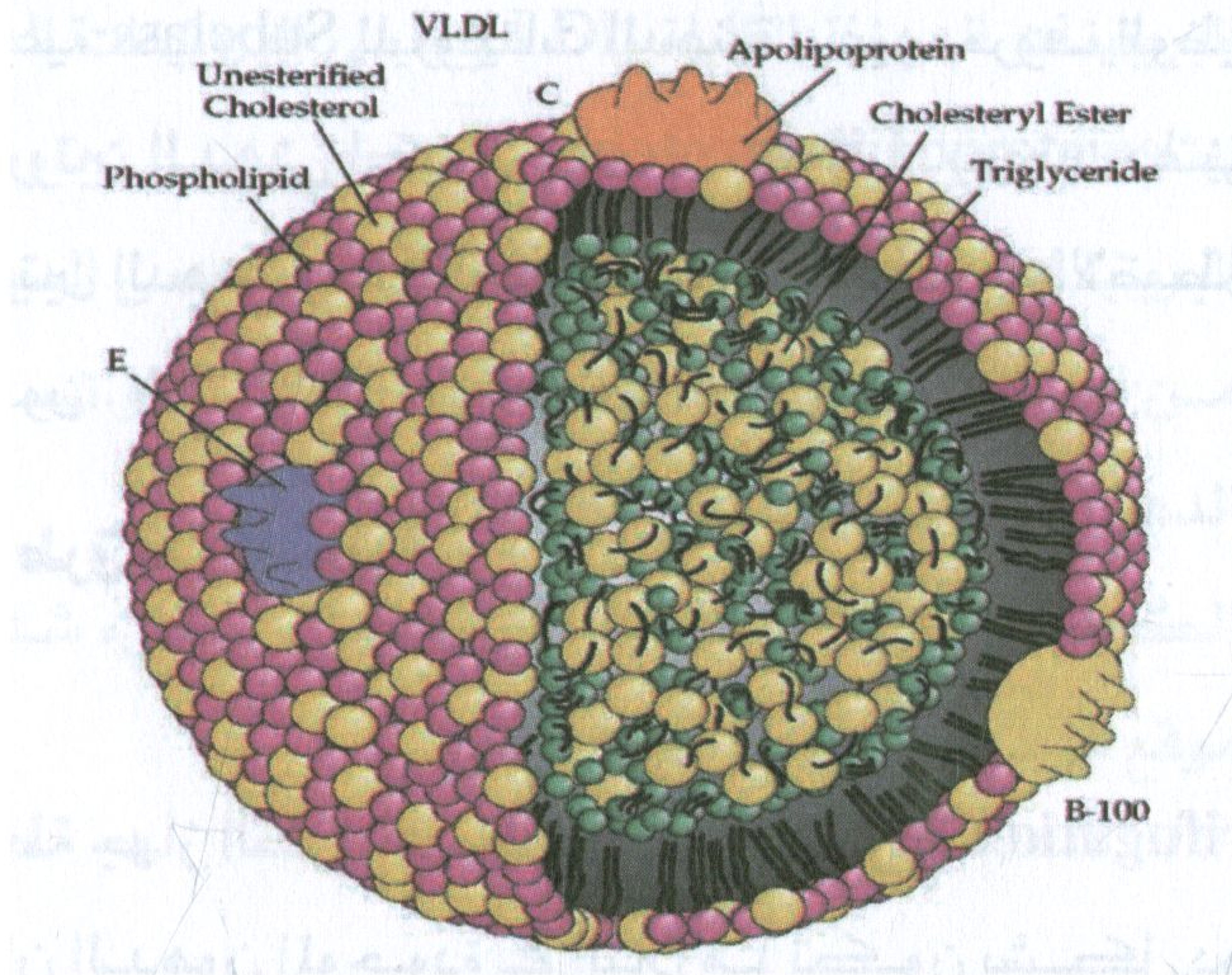
اعتمادا على الكثافة بواسطة جهاز الطرد المركزي Ultra centrifugation او الحركة بواسطة جهاز الترحيل الكهربائي Electrophoresis تم تقسيم البروتينات الدهنية Lipoproteins الى خمسة اقسام رئيسية واثنان لها علاقة بالرئيسية :



1- الكايلومايكرونات او تسمى الدقائق الكيلوسية **Chylomicrons** كما موضح في الشكل التالي :

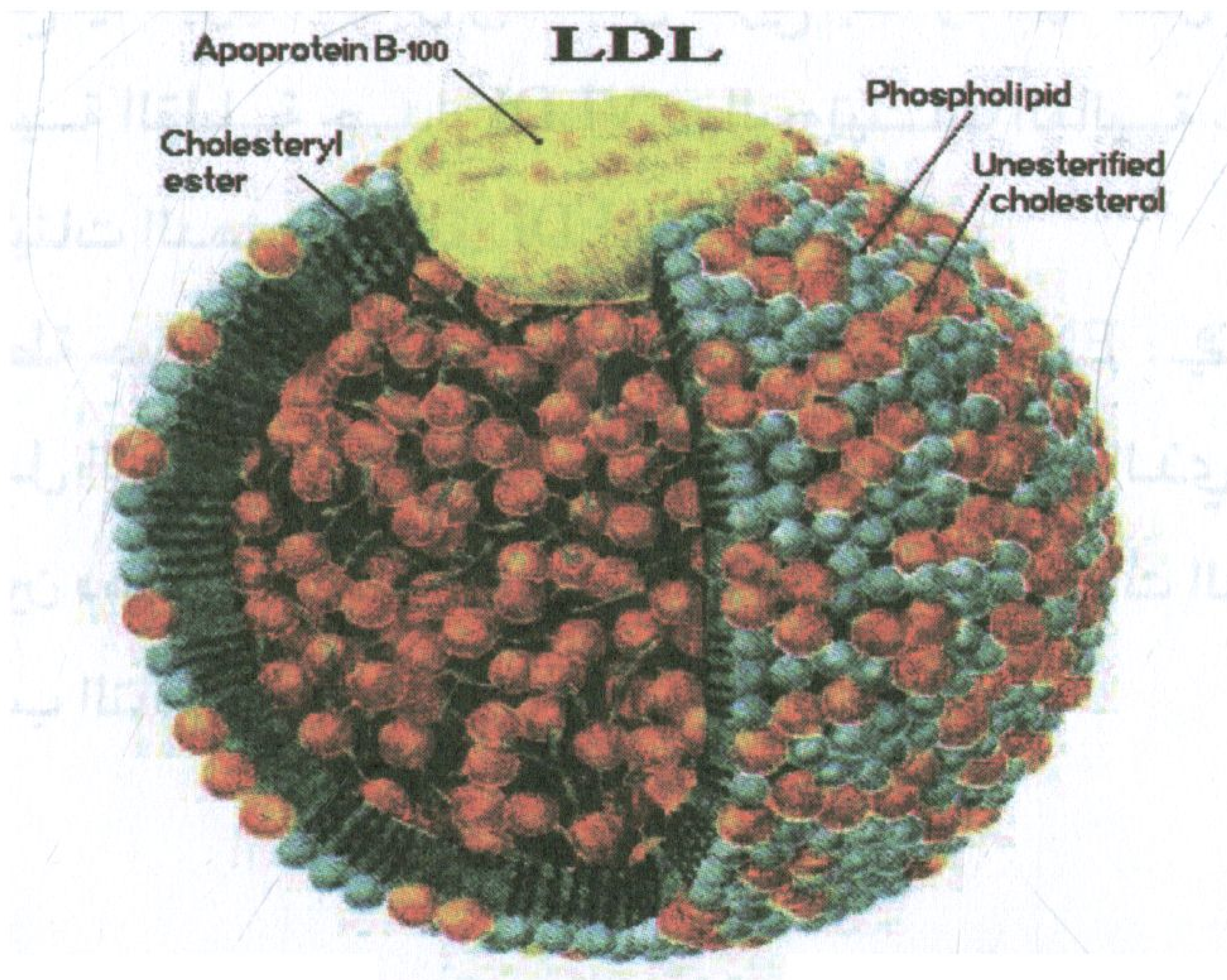


2- البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا Very low density lipoproteins (VLDL) او تسمى البروتينات الدهنية قبل البيتا Pre-beta lipoproteins (اعتمادا على الهجرة في جهاز الترحيل الكهربائي).



3- البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة Intermediate density lipoproteins (IDL) او تسمى البروتينات الدهنية واسعة البيتا Brod-beta lipoproteins .

4- البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (Low density lipoproteins (LDL او تسمى البروتينات الدهنية بيتا Beta lipoproteins .



5- البروتينات الدهنية العالية الكثافة (**High density lipoproteins HDL**) او تسمى البروتينات الدهنية الفا Alpha lipoproteins .

6- البروتين الدهني من النوع أي (a) **Lipoprotein** ، يعتبر من الفئات الفرعية Subclass للبروتينات الدهنية ، غير معروف الوظيفة لحد الان .

7- البروتين الدهني اكس **Lipoprotein**: بروتين دهني غير طبيعي للبروتين الدهني واطئ الكثافة سيتم شرحه في الاضطرابات الايضية للدهون .

سؤال(3): عدد طرق فصل الدهون؟

الجواب :

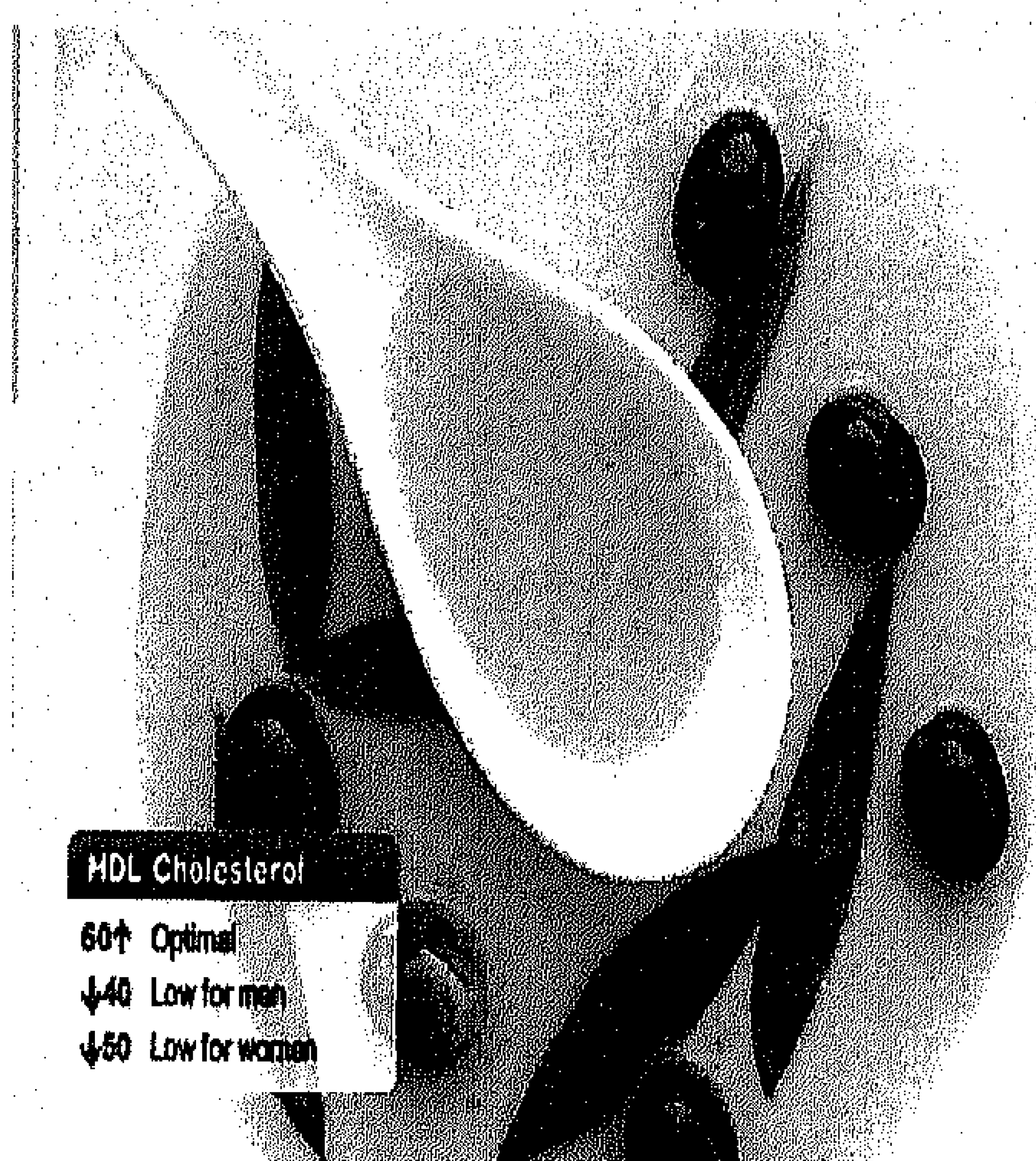
1- **بواسطة جهاز الطرد المركزي الفائق السرعة Ultracentrifugation** :
بما ان الدهون الموجودة في البلازما تكون بشكل دهون بروتينية Lipoproteins ،وان نسبة الدهون الى البروتين تزداد في الدهون البروتينية المعقدة تزداد ،لذلك كثافة الجزيئة تقل، هذه الخاصية اعطت مبدا الفصل بجهاز الطرد المركزي لدهون البلازما وبسبب الكثافة القليلة الى الكايلومايكرون Chylomicron فأنها تظهر على السطح في انبوب الفصل وبشكل سريع جدا وتحتها كل من البروتينات الدهنية القليلة جدا VLDL ،والبروتينات العالية HDL واخيرا البروتينات الدهنية القليلة LDL .

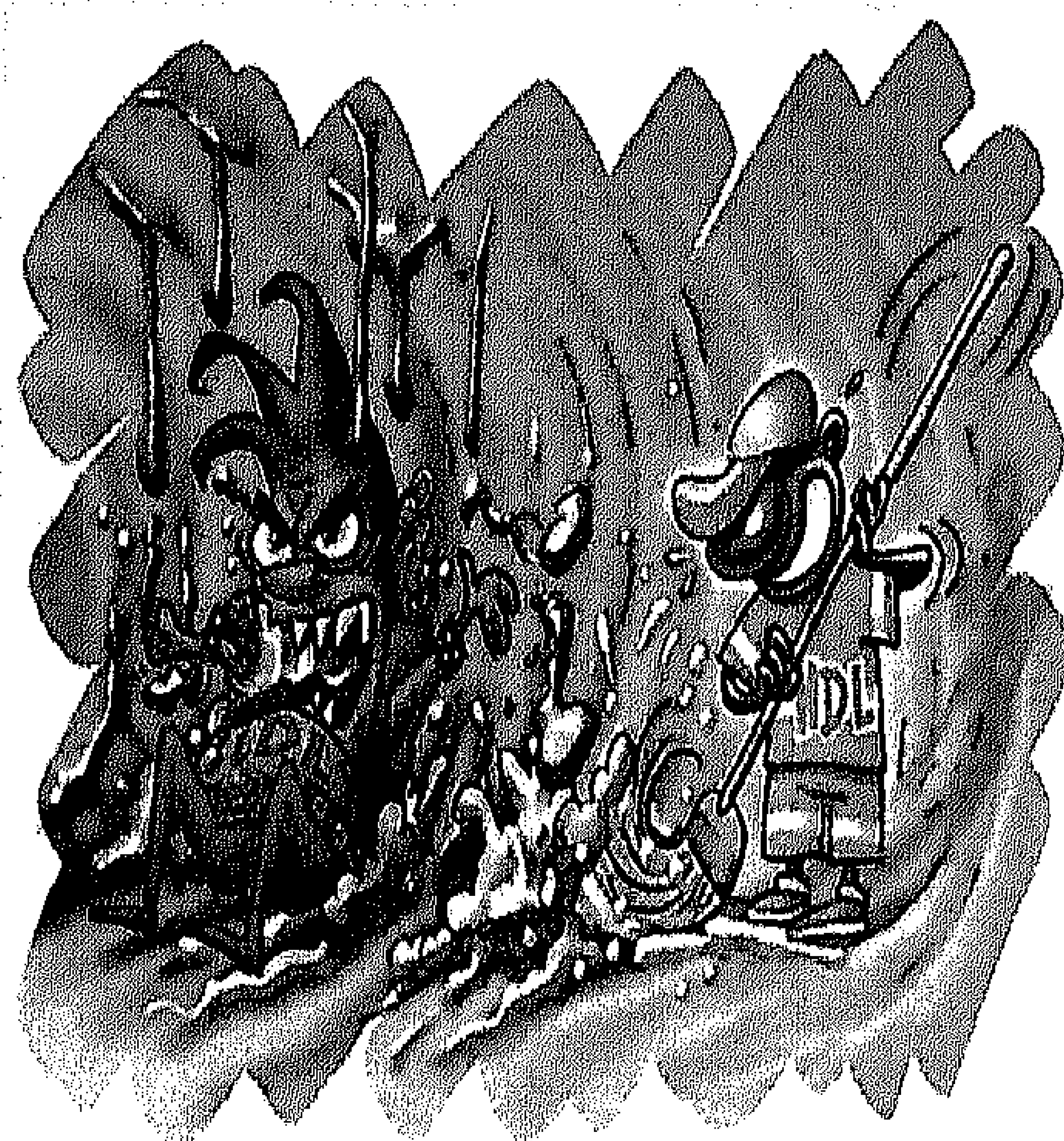
2- **بواسطة جهاز الترحيل الكهربائي** Electrophoresis : في هذه الطريقة تنفصل البروتينات الدهنية اعتمادا على الشحنات الذي يحملها كل بروتين دهني واعتمادا على ذلك تتحرك البروتينات الدهنية حسب الترتيب التالي :

- البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL بشكل اسرع وتأخذ موقع الفا كلوبين α-Globulin وتسمى البروتينات الدهنية من النوع الفا α-Lipoproteins .
- البروتينات الدهنية القليلة LDL وتسمى البروتينات الدهنية من النوع بيتا β-Lipoproteins .
- البروتينات الدهنية القليلة جدا VLDL وتسمى البروتينات الدهنية من النوع بري بيتا β-Lipoproteins Pre- او تسمى البروتينات الدهنية من النوع الفا اثنين α2-Lipoproteins .
- الكايلومايكرون Chylomicron تتحرك ببطيء شديد وتبقى عند موقع قريب من موقع وضع العينات .

4

الفصل الرابع
ايض الدهون
Lipid Metabolism





الكيمياء الحياتية
(الدهون)

الفصل الرابع

ايض الدهون Lipid Metabolism

4 -1 - ايض الكايلومايكرون Chylomicron metabolism

او يسمى ايض الدهون الخارجي Exogenous lipid metabolism

سؤال(1): ماهي الكايلومايكرونات Chylomicrons ؟

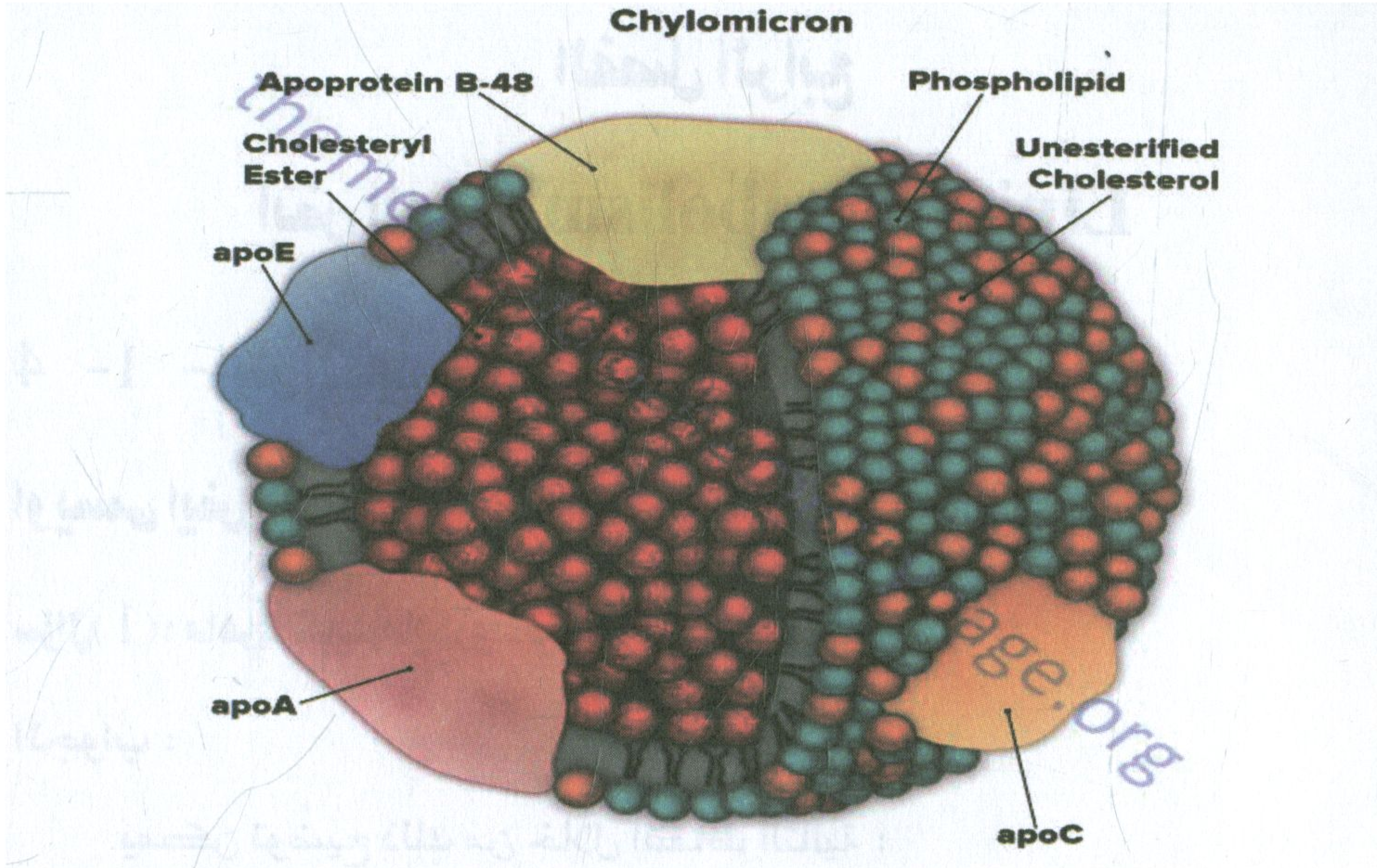
الجواب :

يمكن توضيح ذلك من خلال النقاط التالية :

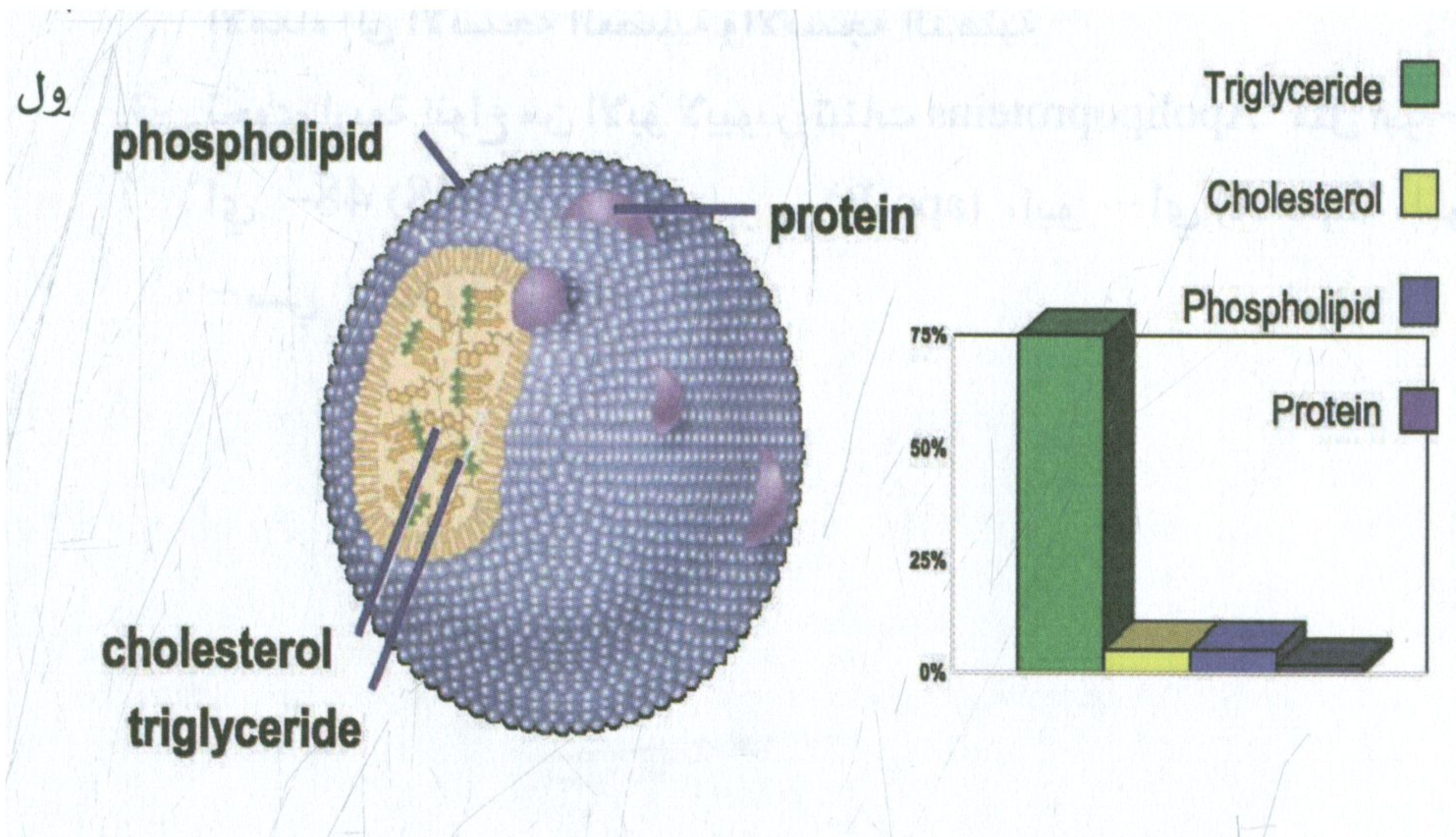
1- احد انواع البروتينات الدهنية الخمسة تصنع من الدهون الممتصة في الامعاء الدقيقة Small intestine وخاصة في الخلايا الظهارية Epithelial cells للزوائد لمنطقة العفج Villi of the duodenum.

2- وظيفتها نقل ثلاثي اسايل كليسيرول (مصدره من خارج الجسم) من الامعاء الى الانسجة العضلية والانسجة الدهنية

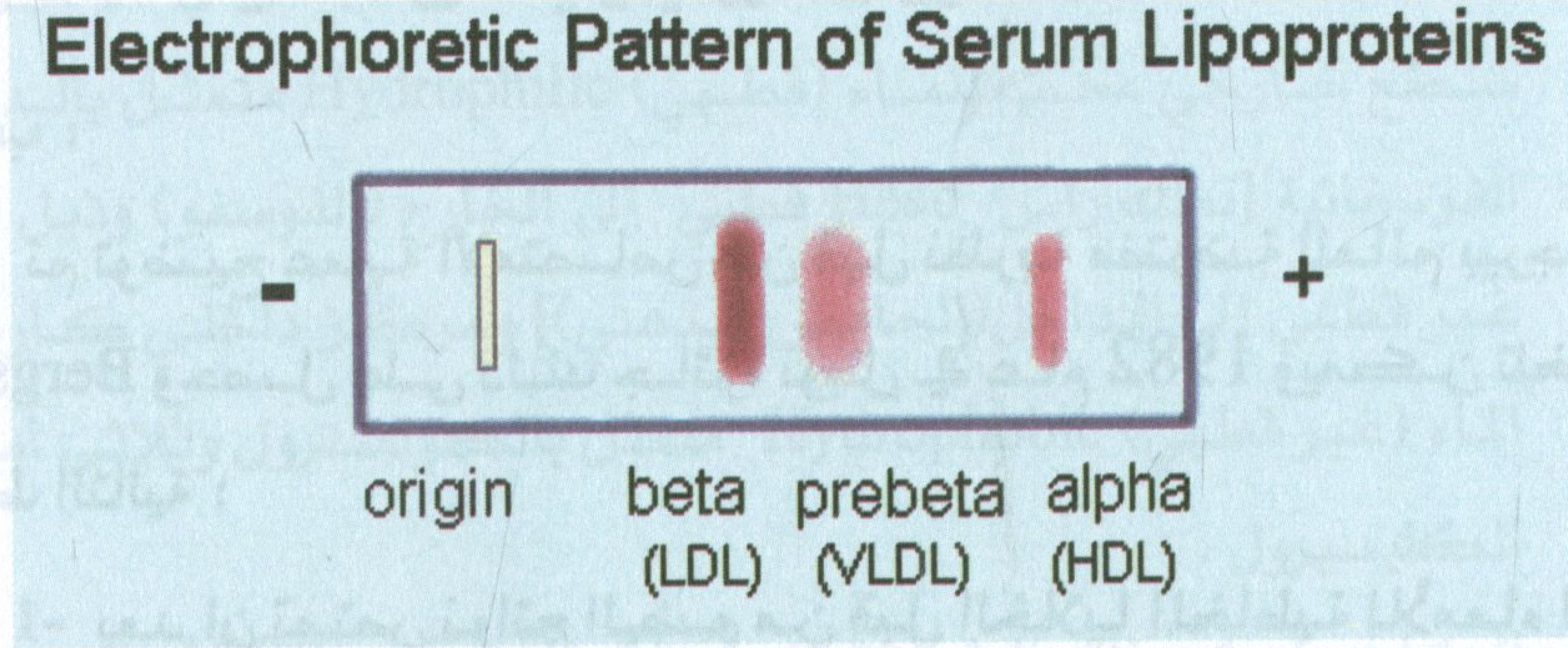
3- تحوي اربعة انواع من الابو لايبوبروتينات Apolipoproteins مثل ابو – أي -48 (apo-E48) , ، ابو بي(apo-B) ،ابو - أي (apo-A) ،ابو – سي -2(apo-C-11).



4- الكايلومايكرون المصنعة من قبل خلايا الامعاء تحوي اثنان فقط من الابو لايبوبروتينات (apo-A, apo-48) لكن apo-E، apo-C-11 تضاف من قبل البروتينات الدهنية العالية الكثافة (HDL) اثناء انتقالها في الدم .

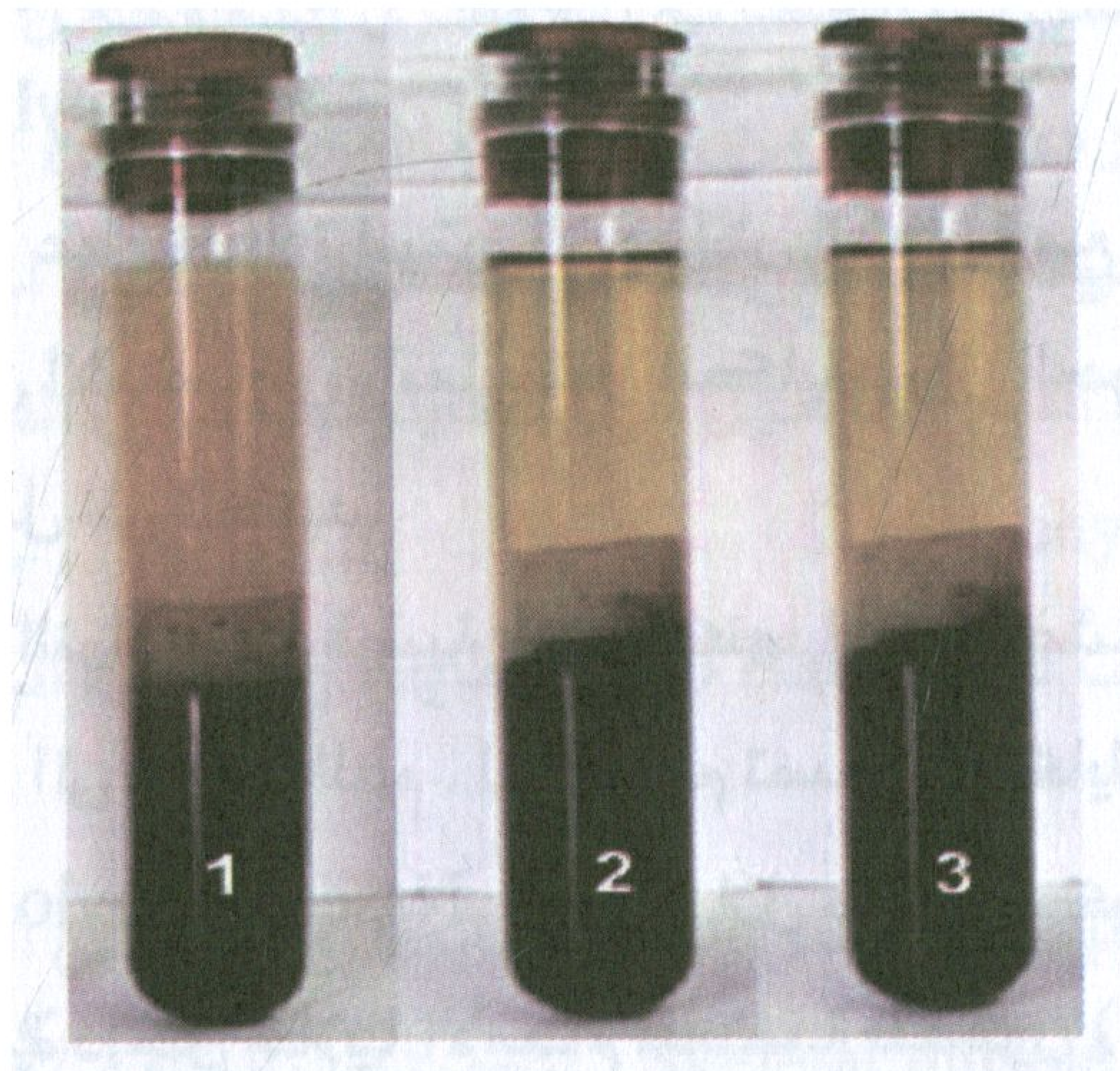


12- موقعها في الاصل Origin عند حركتها بجهاز الترحيل الكهربائي بسبب كبر حجمها وقلة نسبة احتوائها على البروتين .



13- موقعها في قمة انبوب الفصل عند فصل البروتينات الدهنية بواسطة جهاز الطرد المركزي الفائق السرعة Ultra centrifugation بسبب احتوائها على نسبة كبيرة جدا من الدهون الاقل كثافة من الماء .

14- الكايلومايكرونات ترتفع الى الاعلى بشكل طبقة كريمية الى الاعلى تاركة طبقة من الراشح واضحة الى الاسفل، عندما يكون المصل دهني Lipemic serum عند حفظه في الثلاجة طوال الليل . كما موضح الانبوب رقم واحد ،اما الحالة الطبيعية فهي ظاهرة في الانبوب رقم اثنان وثلاثة



سؤال(2): ماذا يحصل بعد امتصاص الدهون في خلايا الامعاء Intestine موضحا مصير الدهون الممتصة (كيف تتكون الكايلومايكرونات الوليدة)؟

الجواب :

تم توضيح عملية الامتصاص من قبل نظرية مفترضة للعالم بيرجستروم Bergstrom وحصل على ذلك جائزة نوبل في عام 1982 ويمكن تلخيصها بالنقاط التالية :

1- بعد ان تمتص نواتج الهضم من قبل الخلايا المخاطية للأمعاء المتمثلة احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الثانية -2 monoacylglcerol ، الكولسترول ،دهون فوسفاتية ، حوامض دهنية طويلة السلسلة والايسوفوسفيت Lysophosphate.

2- تحصل في داخل الامعاء مباشرة اعادة تكوين(استرة) Resterification ثلاثي اسايل الكليسيرول بوجود انزيم Thyokinase acyl CoA synthase الذي يعمل على تنشيط الحامض الدهني ليضاف الى احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الثانية -2 monoacylglcerol ليعطي ثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol .

3- لا تحصل عملية اعادة استرة الاحماض الدهنية مع الكليسيرول الحر القادم من الامتصاص وانما ينتقل الكليسيرول الحر مباشرة الى مجرى الدم لينتقل الى الكبد.

4- ان جميع النواتج غير قطبية لا يمكنها ان تعبر غشاء الامعاء لتنتقل الى اللمف ثم الى مجرى الدم . لذلك يتم تصنيع الكايلومايكرون الوليدة Nascent chylomicrons (من خلال طبقة الكيلوس Chyle سائل حليبي) في داخل خلايا الامعاء الممتصة للدهون (احد انواع الدهون البروتينية Lipoprotein الخمسة) من خلال تجمع وترابط الدهون مع

بعضها البعض لتكون مزيج من الدهون بشكل حويصلات معقدة Mixed micelles وهذه الحويصلات لها شكل اسطواني حيث تملك سطح خارجي محب للماء (قطبي) Hydrophilic متمثل بالدهون الفوسفاتية [تملك راس Head قطبي الى الخارج (الفوسفو) وذيل Tail غير قطبي الى الداخل(الحامض الدهني)] ومركز داخلي كاره الى الماء (غير قطبي) Hydrophobic متمثل بالكولسترول وثلاثي اسايل الكليسيرول .

5- الكايلومايكرونات الوليدة تملك 7 قطرا بين 5 - 1200 نانوميتر

6- يتم تصنيع اجزاء بروتينية من قبل خلايا الامعاء لتضاف الى الكايلومايكرون Chylomicron ، لذلك تسمى الدهون ،والابو بروتين الرئيسي الموجود في الكايلومايكرونات الوليدة هو Apo-B48

سؤال (3): ما هو مصير الكايلومايكرونات بعد تكوينها في الامعاء؟

الجواب :

1- بعد ان تتكون الكايلومايكرونات الوليدة في الخلايا المخاطية للأمعاء تنتقل الى اللمف ثم الى مجرى الدم وخلال دورانها في اللمف والدم تتغير مكوناتها من خلال اضافة الابوبروتين Apo-C11 وApo-E من البروتين الدهني العالي الكثافة HDL (المصنع في الامعاء والدائر في الدم) لتتحول الى الكايلومايكرون الناضجة Mature chylomicron .

2- عمر نصف Half –life للكايلومايكرونات في الدم حوالي ساعة واحدة .

3- المواقع الرئيسية لأيض الكايلومايكرونات هي انسجة العضلات الهيكلية Skeletal muscle (لتجهيزها بالطاقة) والانسجة الدهنية Adipose tissue (لخزن الدهون الزائدة).

4- يوجد عند طبقة الطلائية (الاندوثيليل) Endothelial layer للأوعية الشعرية الموجودة على السطح الخارجي للأنسجة العضلية ، الدهنية وعضلات القلب انزيم يسمى لايبوبروتين لايبيس Lipoprotein lipase (الانزيم المحلل لدهون الايبوبروتين)، لكن هذا الانزيم غير موجود في انسجة الكبد .

5- الابوبروتين من النوع Apo C-11 موجود على السطح الخارجي للكايلومايكرون يقوم على تنشيط انزيم لايبوبروتين لايبيس Lipoprotein lipase .

6- انزيم لايبوبروتين لايبيس Lipoprotein lipase يعمل على تحلل ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol الموجود في داخل الكايلومايكرونات الى الاحماض الدهنية الحرة والكليسيرول .

7- الاحماض الدهنية الحرة المتحررة تدخل الى الخلايا لتعطي الطاقة في المايتوكوندريا ، اما الكليسيرول المتحرر فلا يدخل الى الخلايا وانما يذهب الى الكبد فقط.

8- الكايلومايكرونات تتحلل في البداية عند الخلايا العضلية التي تحتاج الى الطاقة وبعد تشبع الخلايا واكتفائها من الطاقة تتحلل الكايلومايكرونات عند الانسجة الدهنية ليتم خزن الاحماض الدهنية بشكل ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol .

سؤال (4): ما هو مصير الكايلومايكرونات بعد تحللها من قبل الخلايا؟

الجواب :

1- بعد ان يتم اخذ ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol من قبل الخلايا ، يصغر حجم الكايلومايكرونات ، وتسمى الكايلومايكرونات المتبقية Remnants chylomicrons تملك قطر مقداره بين 30 - 50 نانومتر.

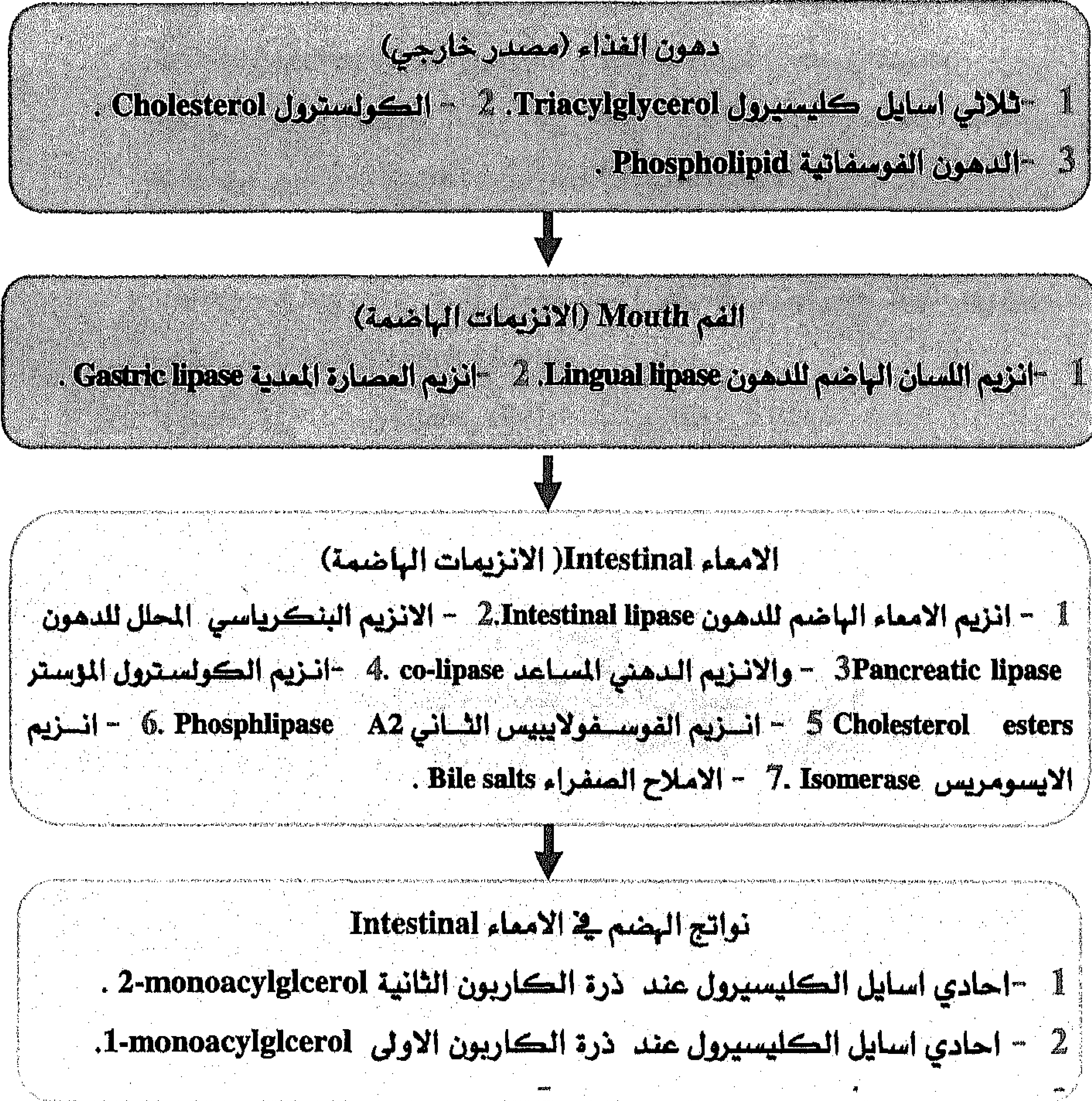
2- الكايلومايكرونات المتبقية تحوي apo-E ، apo-B-48 .

3- بواسطة apo-E يتم ارتباط الكايلومايكرونات المتبقية مع المستقبلات الموجودة على خلايا الكبد وتحصل بلعمة Endocytosis الكايلومايكرونات المتبقية الى داخل الخلايا الكبدية لتتحطم .

سؤال(5): وضح بمخطط ايض الدهون الخارجية Exogenous metabolism **(مصدرها الغذاء) ؟**

الجواب :

يسمى ايضا ايض الكايلومايكرون Chylomicron metabolism



امتصاص نواتج الهضم في الامعاء Mucosal Intestinal

1 -احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الثانية 2-monoacylglcerol .

2 - احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون االاولى 1-monoacylglcerol.

3 -كولسترول 4. - دهون الفوسفو5. - احماض دهنية حرة كليسيرول حر .

جميع النواتج تعبر بسهولة Passive الى الخلية المعوية .



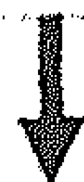
نواتج الهضم في الخلية المعوية Entrocyte

1 -يحصل اعادة تكوين (استرة) ثلاثي اسايل الكليسيرول بوجود انزيم Thyokinase Acyl CoA synthase (احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الثانية 2-monoacylglcerol +حامض دهني).2 -كولسترول 3. - دهون الفوسفو .

2 -جميع المواد لاتستطيع العبور الى الدم لانها غير قطبية،لذالك تتكون الكايلومايكرونات Chylomicrons (بروتينات دهنية) .

3 -الكايلومايكرونات تحوي على الدهون الفوسفاتية (السطح الخارجي) ،وفي الداخل كل من ثلاثي اسايل الكليسيرول والكولسترول موستروتحوي جزء بروتيني بشكل Apo-B48 وApo-A .

4 -لذالك تنتقل الدهون بشكل دقائق دهنية بروتينية في الدم .



الى اللمف Lymph

تنتقل الكايلومايكرونات الى اللمف



الى الدم Blood

تنتقل الكايلومايكرونات الى الدم محمله بثلاثي اسايل الكليسيرول بنسبة عالية كمصدر للطاقة للخلايا العضلية اولا ثم الفائض يخزن في الانسجة الدهنية

الانسجة العضلية Muscle tissues

5 -اثناء دوران الكايلومايكرونات المتبقية في مجرى الدم يضاف لها الجزء البروتيني Apo-E و-Apo C11 من البروتين الدهني عالي الكثافة HDL.

6 -تتحسس الكايلومايكرونات بالمستقبلات الموجودة على غشاء الخلايا العضلية التي تحتاج الى طاقة من خلال وجود الجزء البروتيني Apo-C11 على الكايلومايكرون .

7 - بعد الارتباط يتحلل ثلاثي اسايل الكليسيرول الموجودة في داخل الكايلومايكرونات بواسطة وجود انزيم الايبوبروتين لايبيس Lipoprotein lipase على جدار الخلايا لتعطي الاحماض الدهنية الحرة والكليسيرول الحر .

8 -الاحماض الدهنية الحرة تدخل مباشرة الى الخلية لتتاكسد وتعطي طاقة.

9 -الكليسيرول الحر يذهب الى الكبد.

2 - الانسجة الدهنية Adipose tissues

1 - تتحسس الكايلومايكرونات بالمستقبلات الموجودة على غشاء الخلايا الدهنية من خلال وجود الجزء البروتيني Apo-C11 على الكايلومايكرون. 2 -بعد الارتباط يتحلل ثلاثي اسايل الكليسيرول الموجودة في داخل الكايلومايكرونات بواسطة وجود انزيم الايبوبروتين لايبيس Lipoprotein lipase على جدار الخلايا لتعطي الاحماض الدهنية الحرة والكليسيرول الحر .

3 - الاحماض الدهنية الحرة تدخل مباشرة الى الخلية لتخزن او لتتاكسد وتعطي طاقة.

4 -الكليسيرول الحر يذهب الى الكبد.

الكايلومايكرونات في الدم

يتم تفريغ ثلاثي اسايل كليسيرول في الخلايا العضلية والدهنية ، لذلك يصغر حجمها وتسمى الكايلومايكرونات المتبقية Remenant chylomicrons

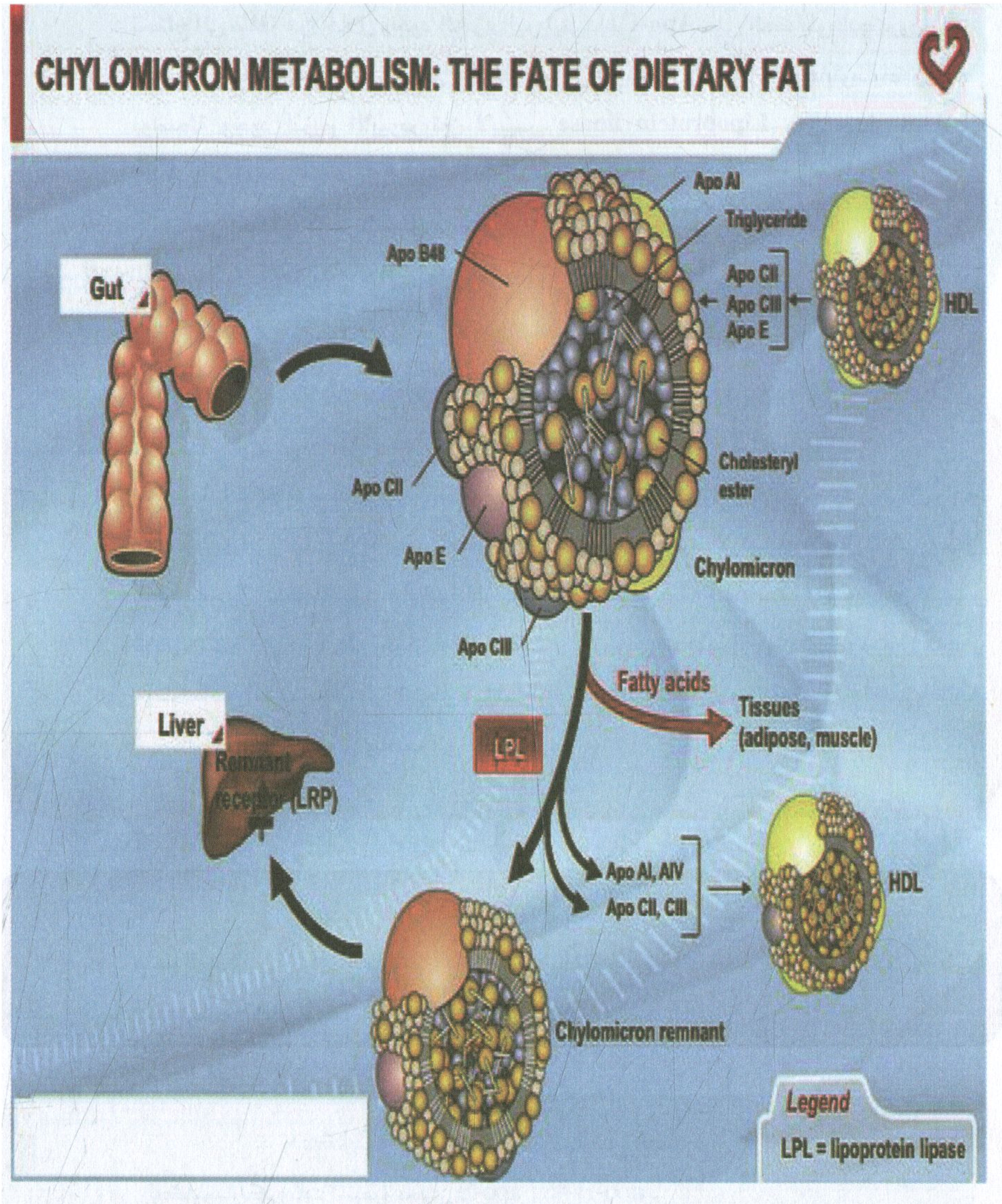
الكايلومايكرونات المتبقية الى الكبد

1- الكايلومايكرونات المتبقية تحوي apo-E، apo-B-48 .

2- بواسطة apo-E يتم ارتباط الكايلومايكرونات المتبقية مع المستقبلات الموجودة على خلايا الكبد وتحصل بلعمة Endocytosis الكايلومايكرونات المتبقية الى داخل الخلايا الكبدية

سؤال(6): ارسم مخطط يوضح ايض الكايلومايكرونات Chylomicrons metabolism (او ايض الدهون ذات المصدر الخارجي Exogenesis ؟

الجواب :



4 -2 - ايض البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا Very low density lipoproteins(VLDL) metabolism

سؤال (7): عدد خواص البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا Very low density lipoproteins(VLDL) ؟

الجواب :

1- تصنع في الكبد وتتكون من اتحاد كل من ثلاثي اسايل الكليسيرول (يصنع من الكليسيرول والاحماض الدهنية) والكولسترول الكبدي .

2- وظيفتها نقل ثلاثي اسايل كليسيرول ، الدهون الفوسفاتية، الكولسترول والكولسترول المؤستر من الكبد الى الانسجة العضلية .

3- البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (VLDL) الوليدة تتحرر من الكبد حاوية ثلاثة انواع من الابولايبوبروتينات Apolipoproteins مثل apo-B-100 ، apo-E وapo-C-1 .

4- apo-B-100 الابولايبوبروتين الرئيسي الموجود في البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (VLDL) اما apo-E وapo-C-11 فيحصل عليها من البروتين الدهني العالي الكثافة جدا (HDL) اثناء الدوران في الدم .وتسمى في هذه الحالة VLDL الناضجة Mature

5- حجمها اصغرمن الكايلومايكرون، تملك قطرا مقداره 70 نانوميتر.

6- تحتوي على ثلاثي اسايل كليسيرول بنسبة 50 ٪ (اقل من الكايلومايكرون).

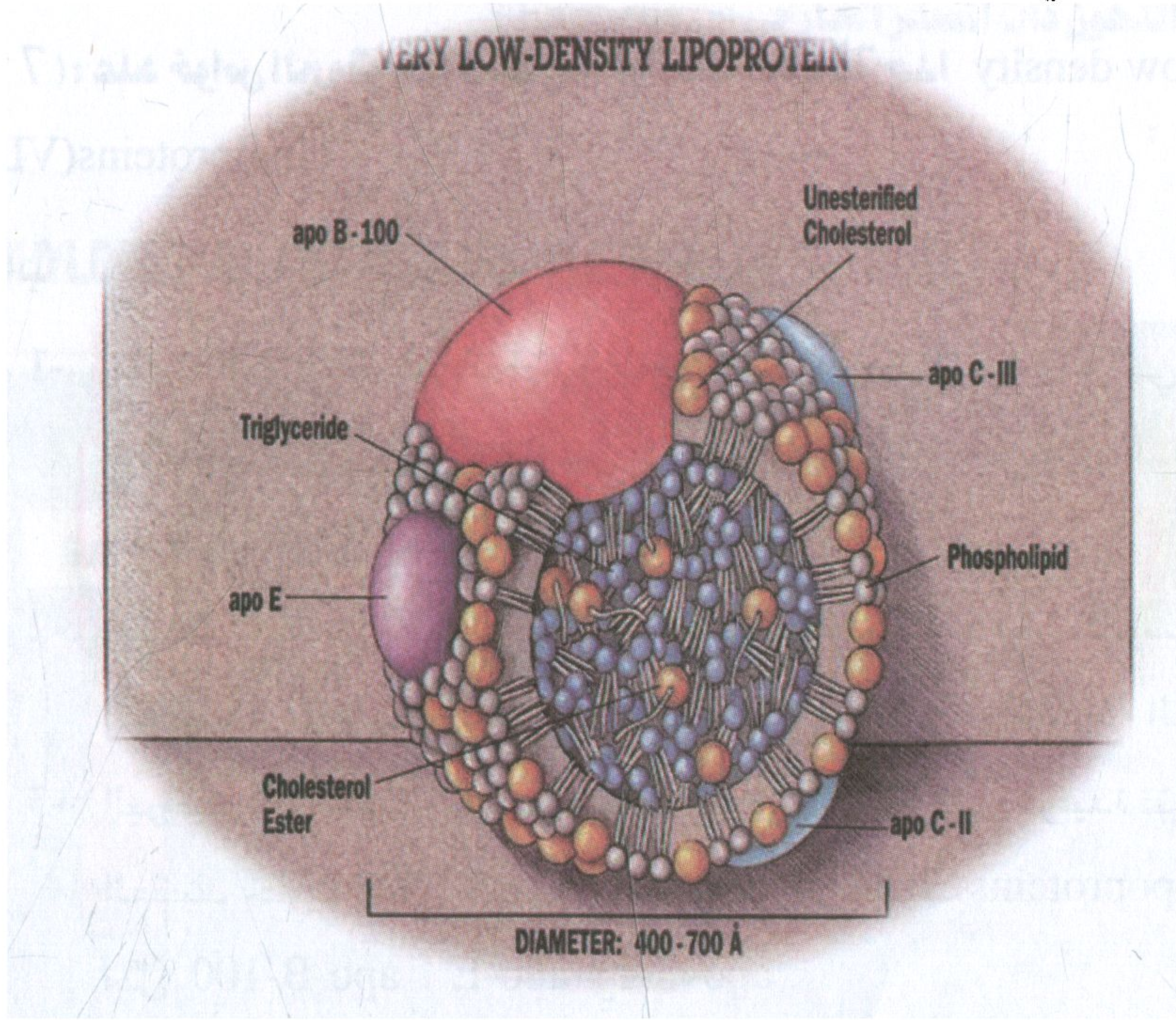
7- تملك كثافة اكبر من الكايلومايكرون مقدارها بين 0.95 - 1.006 غرام /مل .

8- تحتوي على البروتين بنسبة 10٪ (اكثر من الكايلومايكرون).

9- تحتوي على الكولسترول بنسبة 20 ٪ (اكثر من الكايلومايكرون).

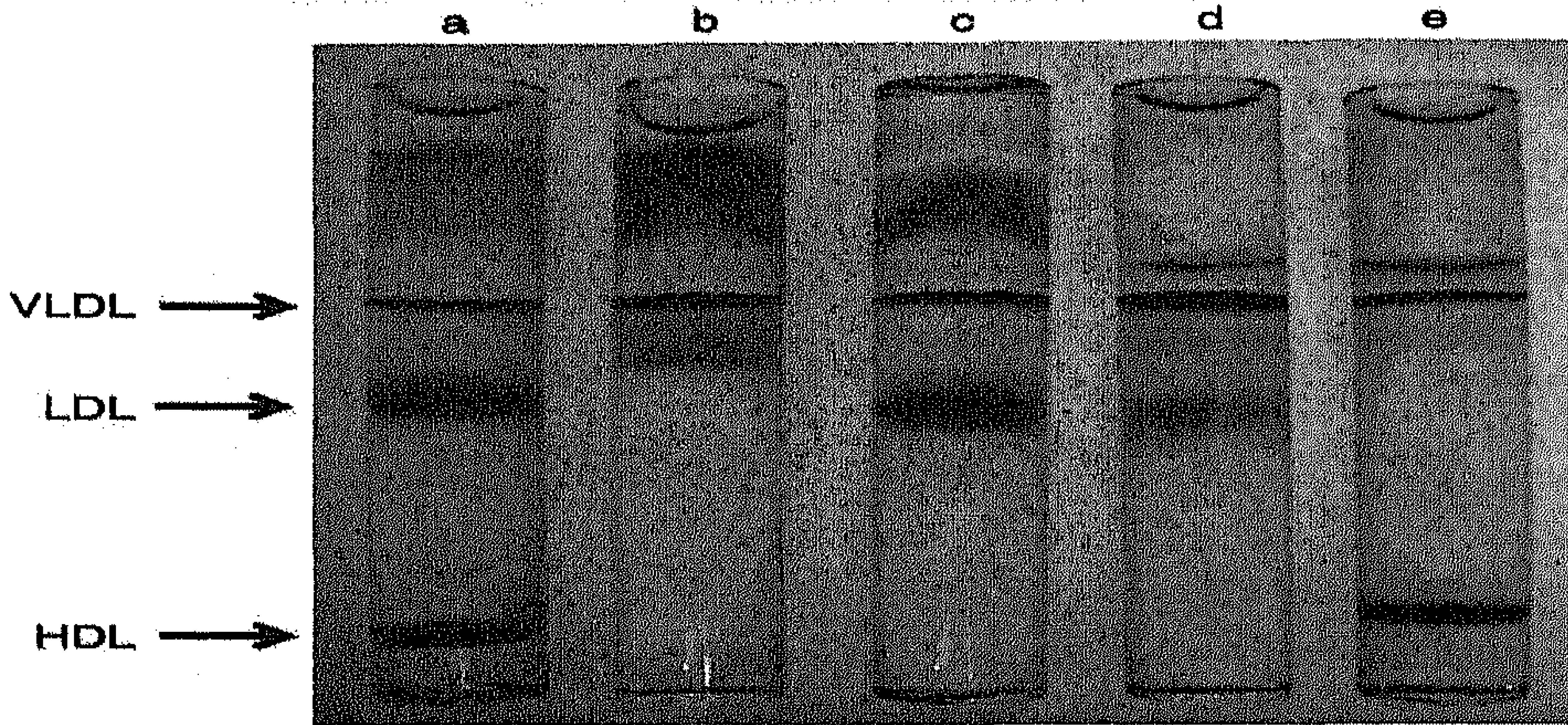
10- تحوي على الدهون الفوسفاتية بنسبة 20 ٪ .

11- لا تحتوي على الاحماض الدهنية الحرة .



12- عند حركتها بجهاز الترحيل الكهربائي ، موقع الكايلومايكرون في الاصل Origin ،بعدها البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (Pre-beta. البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة (Broad-beta)،ثم البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (Beta) (يعتمد على ما تحتويه من نوع الاحماض الامينية التي تعتمد عليها الحركة) و البروتينات الدهنية العالية الكثافة (Alpha) واخيرا الاحماض الدهنية

13- موقعها بعد الكايلومايكرونات عند فصل البروتينات الدهنية بواسطة جهاز الطرد المركزي Ultra centrifugation (الكايلومايكرون في قمة انبوب الفصل).



سؤال(8): ماهي وظيفة البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (VLDL) ؟

الجواب :

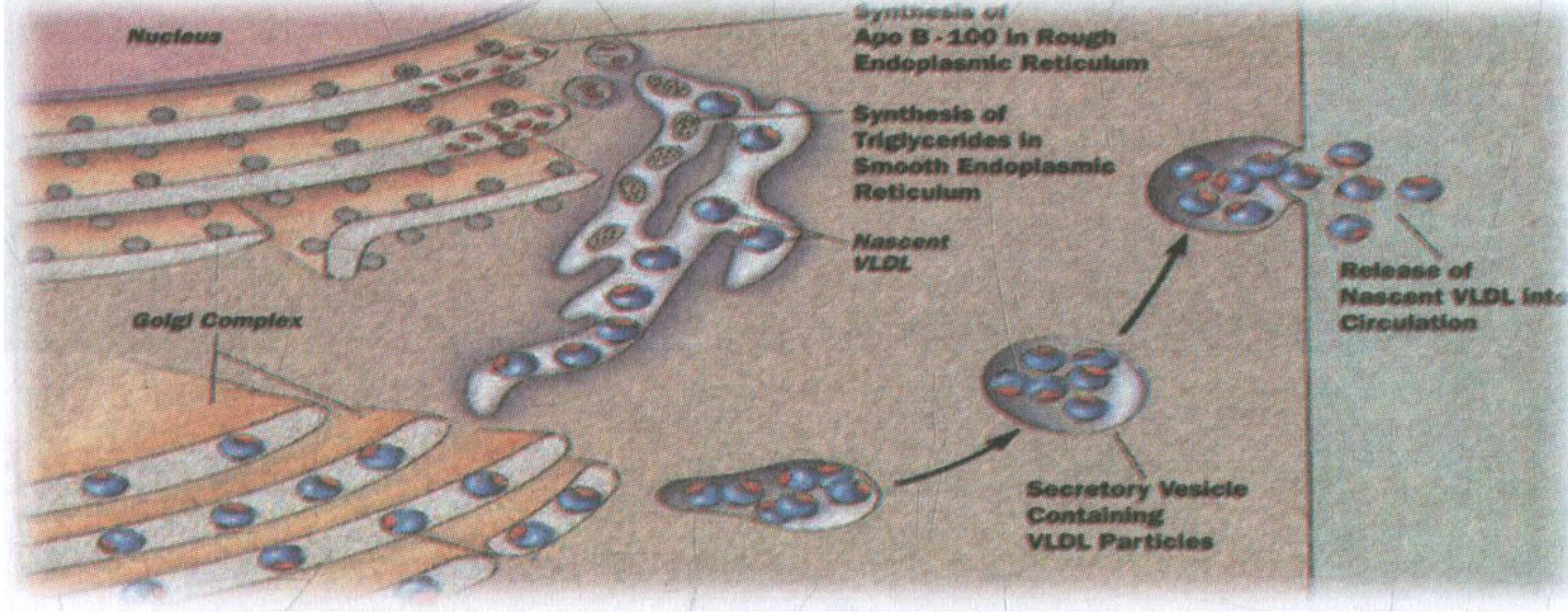
الوظيفة الرئيسية هي نقل ثلاثي اسايل كليسيرول المصنع في الكبد (مصدر داخلي للتصنيع) الى الانسجة المحيطة به (التي تحتاج الى الطاقة). وكذلك نقل الدهون الاخرى مثل الكولسترول، الكولسترول المؤستر والدهون الفوسفاتية الى الانسجة .

سؤال(9): ما هو مصير البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (VLDL) بعد تصنيعها بالكبد ؟

الجواب :

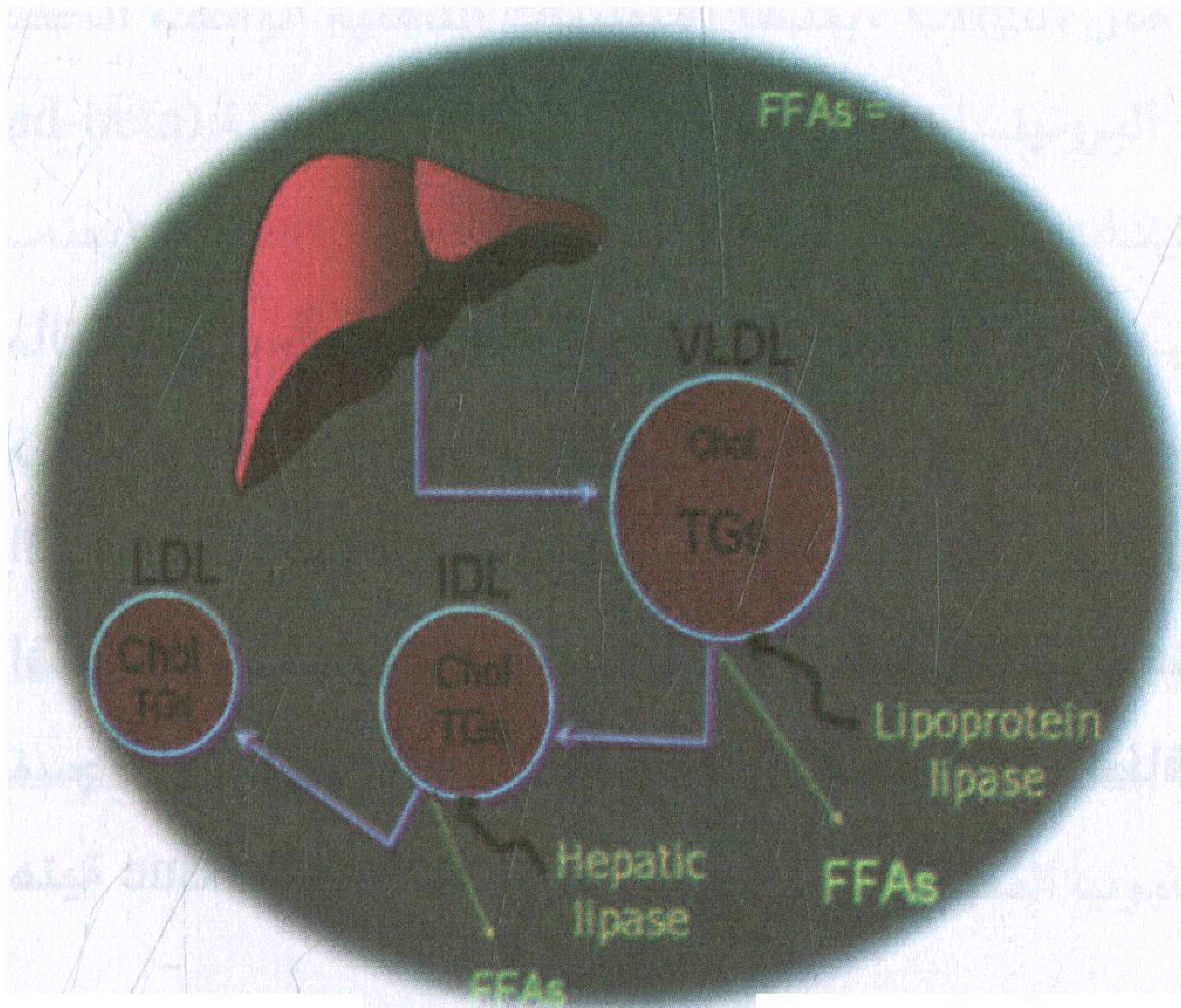
1- بعد ان تتكون في الكبد تنتقل الى مجرى الدم.
2- عمر نصف Half –life للبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا في الدم حوالي ساعة واحدة الى ثلاثة .
3- المواقع الرئيسية لأيض للبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا هي الانسجة العضلية Skeletal muscle (لتجهيزها بالطاقة) والانسجة الدهنية Adipose tissue .

4- يوجد عند الطبقة الطلائية Endothelial layer للأوعية الشعرية الموجودة على السطح الخارجي للأنسجة العضلية ، الدهنية وعضلات القلب انزيم يسمى بروتين لايبيس Lipoprotein lipase (الانزيم المحلل لدهون الايبو بروتين)، لكن هذا الانزيم غير موجود في انسجة الكبد .



5- الابو بروتين من النوع Apo C-11 موجود على السطح الخارجي للبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا يقوم على تنشيط انزيم لايبو بروتين لايبيس Lipoprotein lipase .

6- انزيم لايبو بروتين لايبيس Lipoprotein lipase يعمل على تحلل ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol الموجود في داخل البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا الى الاحماض الدهنية الحرة والكليسيرول .



4 -3 - ايض البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة

Intermediate density lipoproteins(IDL) metabolism

سؤال (10): ما هو مصير البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا بعد تحللها من قبل الخلايا؟

الجواب :

1- بعد ان يتم اخذ ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol من قبل الخلايا ،يصغر حجم البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا ،وتسمى البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة Intermediate density lipoprotein (IDL).

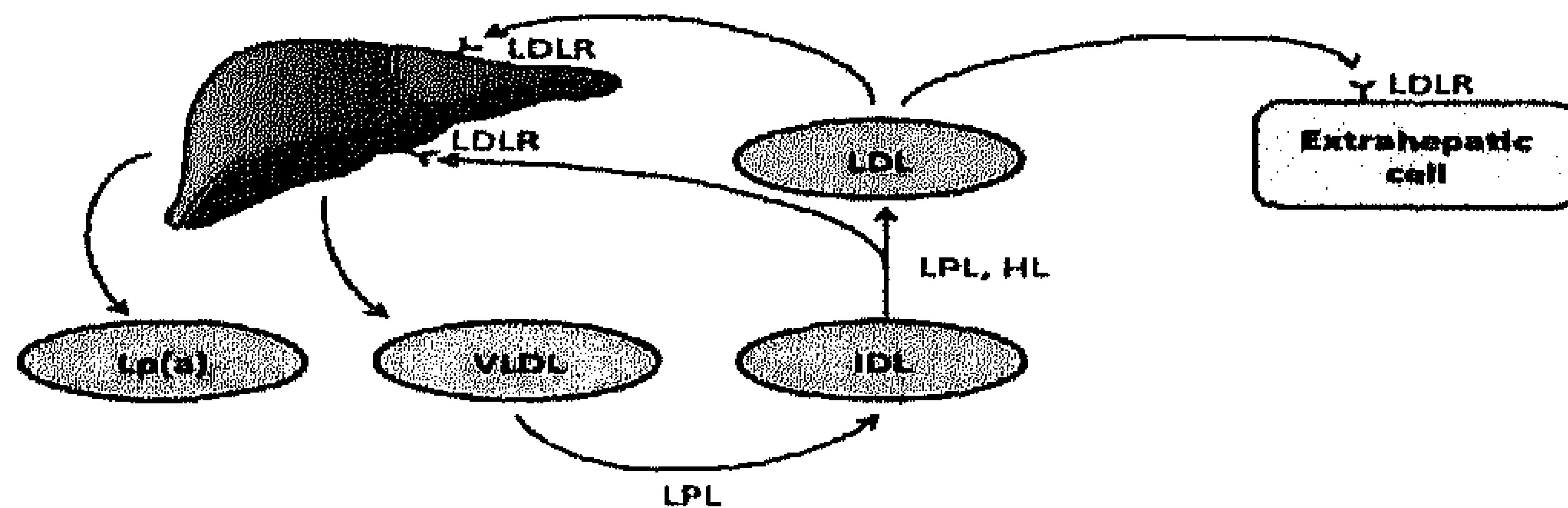
2- البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة (IDL) تحوي كمية قليلة من ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol وكمية كبيرة من الكولستيرول Cholesterol .

3- 50٪ من IDL تتميز بواسطة مستقبلات على خلايا الكبد بسبب وجود apo-B-100 ، apo-E و50٪ الاخرى تفقد apo-E .

4- ثم يحصل فقدان مستمر لثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol لتتحول البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة (IDL) الى البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) و هذا يسمى مسار تدرج البروتينات الدهنية Lipoprotein cascade pathway تملك قطر مقداره 25 -35 نانوميتر

5- VLDL-----IDL------LDL

6- جزء من البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة (IDL) تأخذ بواسطة مستقبلات الكبد .



سؤال(11): وضح خواص البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة

Intermediate density lipoproteins (IDL)

الجواب :

1- يحوي نوعين من الابولايبوبروتينات Apolipoproteins مثل B-100 ، E.

2- بعد الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا من حيث الحجم، حيث تملك قطرا مقداره30 نانوميتر.

3- بعد الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا من حيث احتوائها على ثلاثي اسايل كليسيرول بنسبة 30 ٪

4- تملك كثافة اكبر من الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا مقدارها بين 1.006 -1.019 غرام /مل .

5- تحتوي على البروتين بنسبة 20٪ (اكثر من الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا).

6- تحوي على الدهون الفوسفاتية بنسبة 20 ٪ .(كما في البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا).

7- تحتوي على الكولسترول بنسبة 30 ٪ (اكثر من الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا).

8- لا تحتوي على الاحماض الدهنية الحرة .

9- عند حركتها بجهاز الترحيل الكهربائي ، موقع الكايلومايكرون في الاصل Origin ،بعدها البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (Pre-beta). البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة (Broad-beta)، ثم البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (Beta) (يعتمد على ما تحتويه من نوع الاحماض الامينية التي تعتمد عليها الحركة) والبروتينات الدهنية العالية الكثافة (Alpha) واخيرا الاحماض الدهنية

10-موقعها بعد الكايلومايكرون (في قمة الانبوب) و البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا عند فصل البروتينات الدهنية بواسطة جهاز الطرد المركزي Ultra centrifugation .

4 -4 - ايض البروتينات الدهنية

الواطئة الكثافة Low density lipoproteins(LDL) metabolism

سؤال (12): اذكر خواص البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة

Low density lipoproteins (LDL))

الجواب :

1- وظيفتها نقل الكولسترول من الكبد الى الانسجة المحيطية .

2- يحوي نوع واحد من الابو لايبو بروتينات Apolipoproteins مثل B-100.

3- كل البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) مشتقة من البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (VLDL) ،لكن جزء قليل يتحرر مباشرة من الكبد.

4- عمر النصف Half –life للبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) في الدم حوالي ساعتين .

5- بعد الكايلومايكرون ،البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة من حيث الحجم، حيث تملك قطرا مقداره 25 نانوميتر.

6- احتوائها على ثلاثي اسايل كليسيرول بنسبة 10 ٪ (اقل من الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة).

7- تملك كثافة اكبر من الكايلومايكرون ،البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة مقدارها بين 1.019 -1.063 غرام /مل .

8- تحتوي على البروتين بنسبة 20٪ (اكثر من الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا).

9- تحوي على الدهون الفوسفاتية بنسبة 20 ٪ .(كما في البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة).

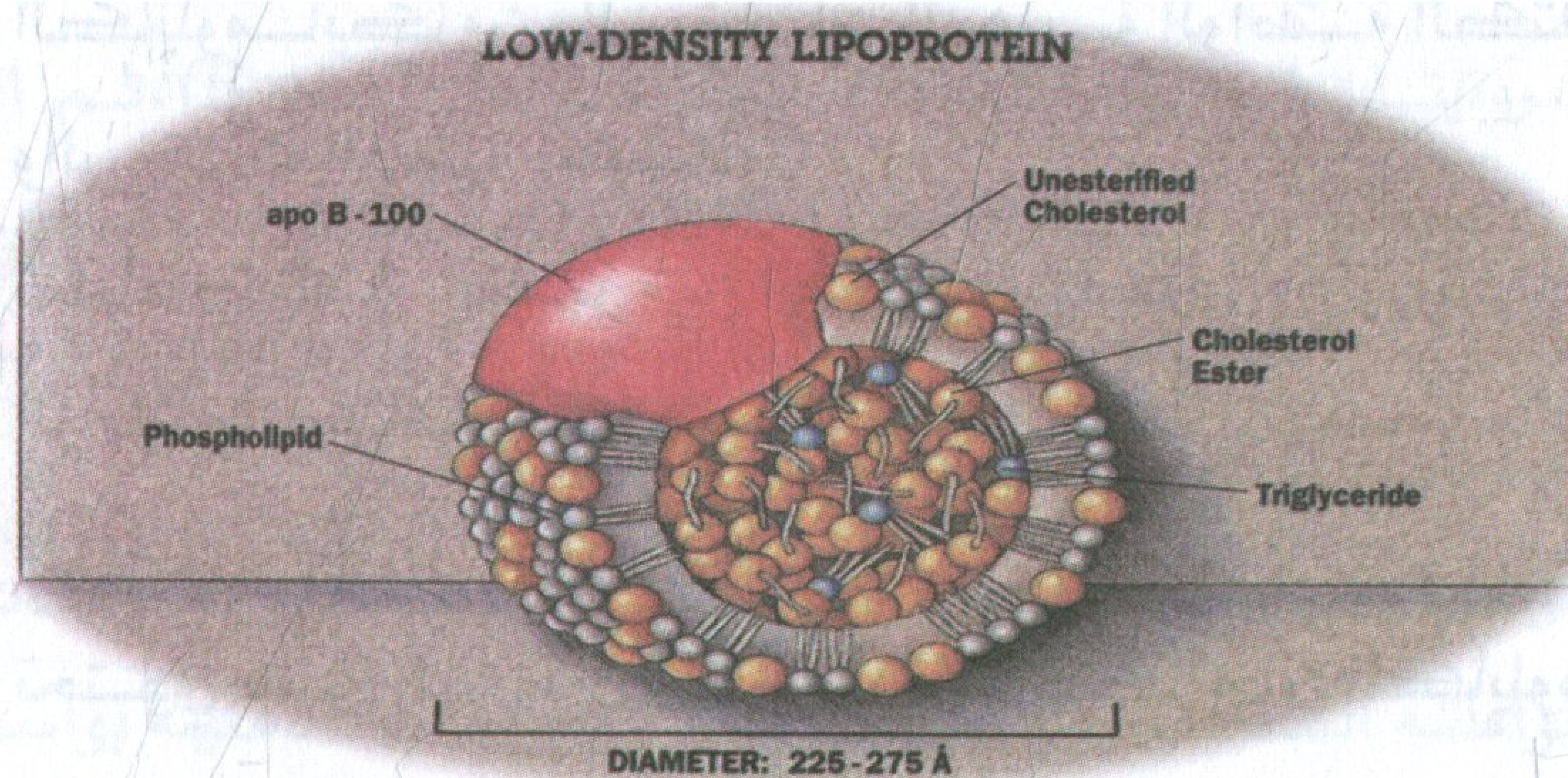
10- تحتوي على الكولسترول بنسبة 50 ٪ (اكثر من الكايلومايكرون ، البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة).

11- لها مركز غير قطبي بنسبة عالية بسبب احتوائها عل الاحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة مثل حامض الاينوليك Linolic acid وحوالي 1500 جزيئة من الكولسترول المؤستر .

12- لا تحتوي على الاحماض الدهنية الحرة .

13- عند حركتها بجهاز الترحيل الكهربائي ، موقع الكايلومايكرون في الاصل Origin ،بعدها البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (Pre-beta). البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة (Broad-beta)،ثم البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (Beta) (يعتمد على ما تحتويه من نوع الاحماض الامينية التي تعتمد عليها الحركة) والبروتينات الدهنية العالية الكثافة (Alpha) واخيرا الاحماض الدهنية

14- موقعها بعد الكايلومايكرون (في قمة الانبوب) ، البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة عند فصل البروتينات الدهنية بواسطة جهاز الطرد المركزي Ultra centrifugation .



سؤال (13): كيف يتم اخذ الكولسترول الموجود في البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) من قبل الخلايا ؟

الجواب :

1- مايكل براون وجوزيف كولستين Michael Brown and Joseph Goldstein حصلوا مناصفة على جائزة نوبل في عام 1985من خلال وضع ميكانيكية اخذ الكولسترول من قبل الخلايا .

2- عندما الخلايا تحتاج الى الكولسترول يبدا التحفيز لتصنيع مستقبلات الكولسترول وحسب حاجة الخلية. وتدخل الى غشاء الخلية وتتجه الى سطح الغشاء الخارجي بحرية .

3- يتم اخذ الكولسترول الموجود في البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة من قبل الخلايا بواسطة مستقبلات البلعمة Recepter mediated endocytosis .

4- المستقبلات موجودة على كل الخلايا لكن اكثر تواجدا في خلايا الكبد .

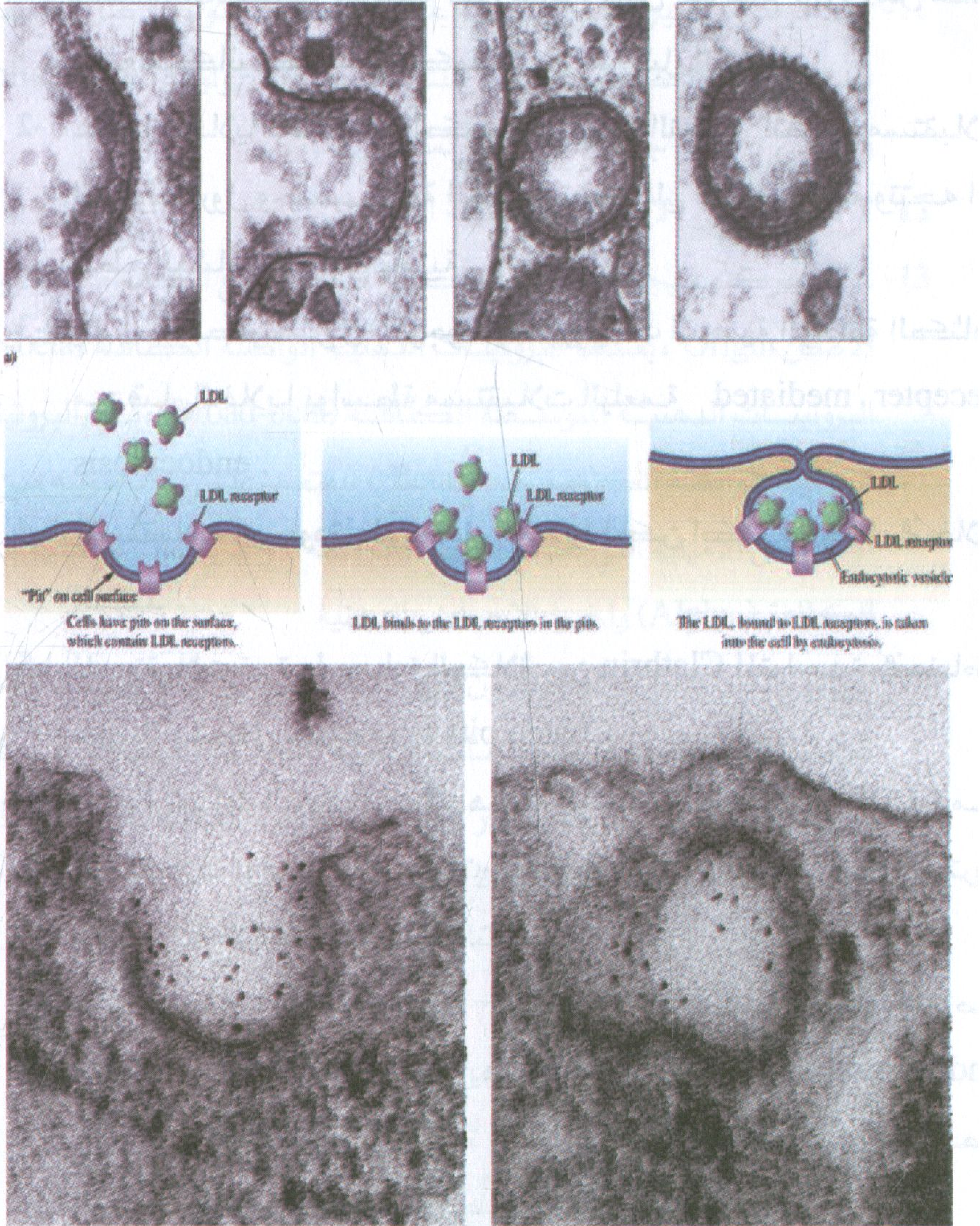
5- المستقبلات ترتبط بمادة الكلاثرين Clathrin المتواجدة في مناطق خاصة بشكل حفر مغطاة Coated pits.

6- يتم ارتباط البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) مع المستقبلات بواسطة الابوبروتين apo-B-100 ويتم اخذ الكولسترول منها من خلال عمليات عالية التنظيم .

7- عند الارتباط يتكون معقد – مستقبل -LDL في المناطق الخاصة لتتبعج الى الداخل وتكون حويصلات اندوسومية Endosome vesicle في داخل الخلايا ،ويتم اعادة المستقبلات الحرة مرة ثانية الى سطح الغشاء الخارجي للخلايا لترتبط مرة اخرى عند الحاجة .

8- في داخل الخلايا يتم تحلل البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) بواسطة انزيمات التحلل الايسوسومليه Lysosomal hydrolases لتنتج الكولسترول والاحماض الامينة .

9- حوالي 70٪ من البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) تتحطم في الكبد والمتبقي في الانسجة الاخرى .



سؤال(14): ما هو مصير الكولسترول المتحرر من البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) في الخلايا ؟

الجواب :

1- من المحتمل ان يدخل في تركيب اغشية الخلايا .

2- يستخدم وبشكل اساسي في تصنيع الهرمونات الاستيرويدية .

3- الكولسترول من المحتمل ان يخزن في داخل الخلايا بواسطة الاسترة مع الاحماض الدهنية الاحادية غير المشبعة Monounsaturated fatty acid بواسطة انزيم اسايل كولسترول اسايل ترانسفيريس Acyl cholesterol acyl transferase(ACAT) .

4- حيث ان محتوى الخلية من الكولسترول ينظم التصنيع الداخلي للكولسترول بواسطة تنظيم الانزيم المسؤل عن تصنيع الكولسترول HMG CoA reductase .

سؤال(15): لماذا يسمى البروتين الدهني الواطئة الكثافة (LDL) بالدهن السيء Bad lipid ؟

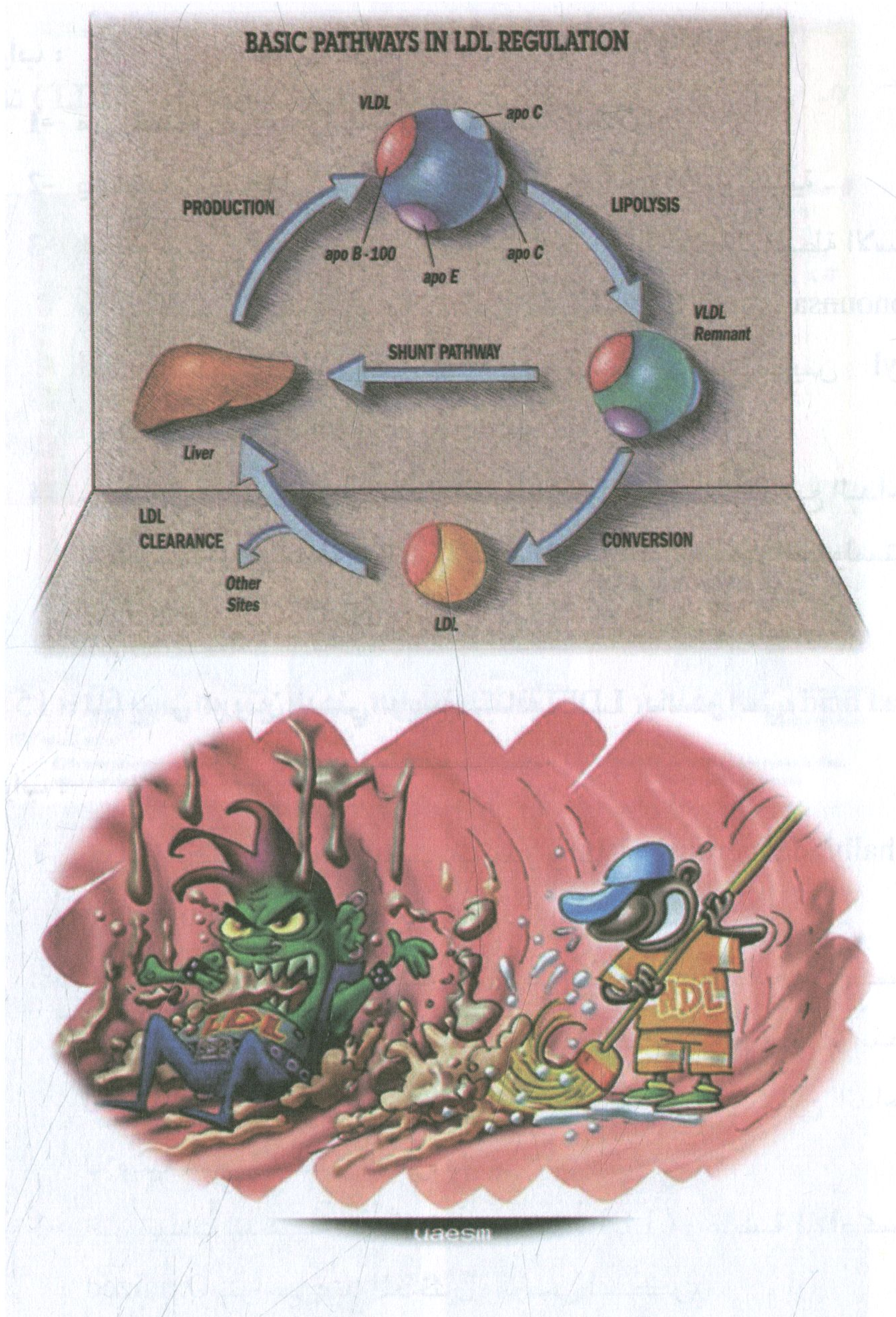
الجواب :

1- يسمى ايضا البروتين الدهني الخطر والقاتل Lethally dangerous lipoprotein .

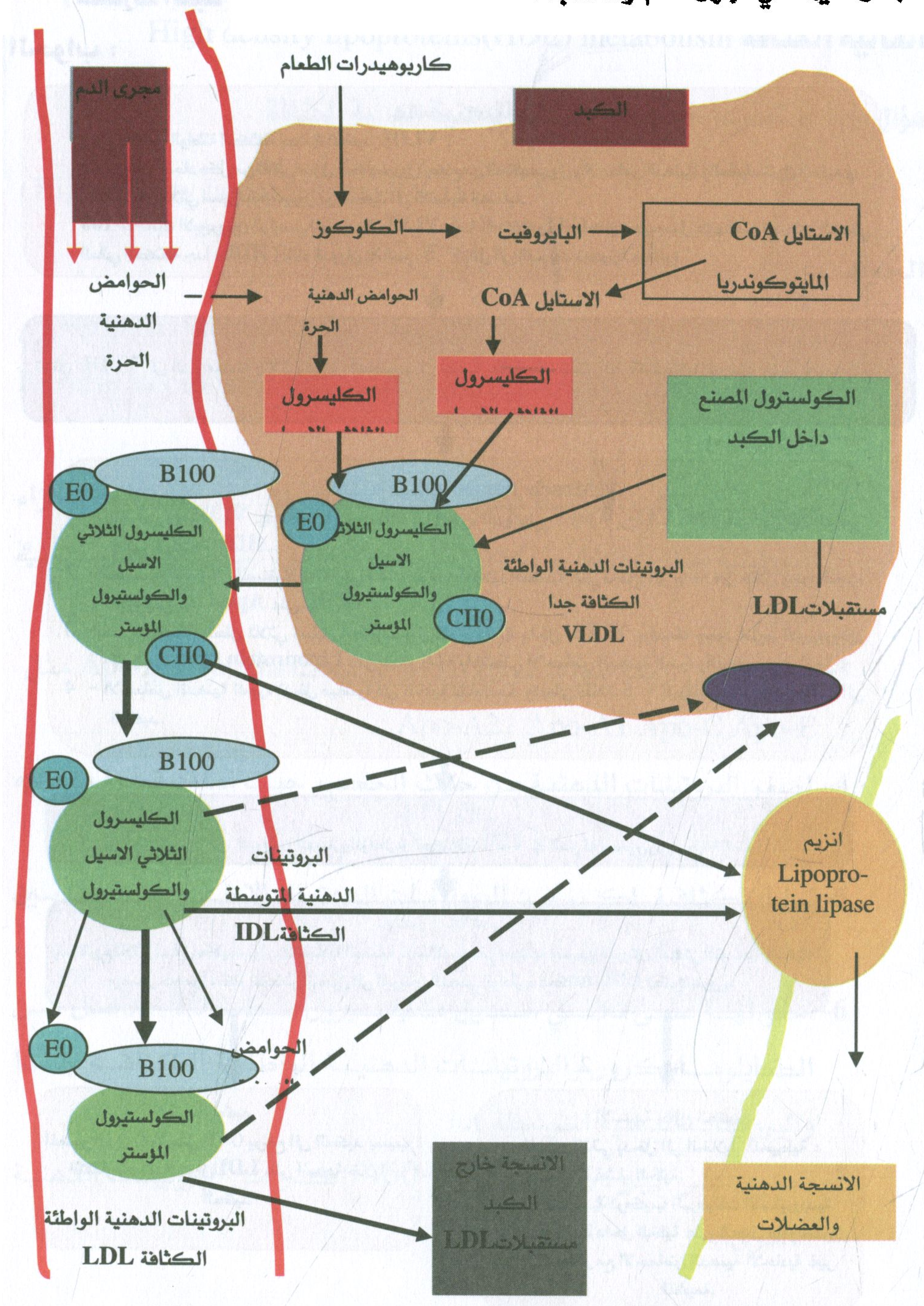
2- البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) وخاصة المتأكسدة Oxidized او البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة المرتبطة بالسكر Glycated تولد وتنتج البدايات الاولية للخثرة على السطوح الداخلية للأوعية مسببة تكون الخثرة بالدم

3- البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) وخاصة المتأكسدة Oxidized تتواجد عند المدخنين ومرضى السكري .

4- تركيز البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL) في الدم له علاقة مباشرة مع حدوث امراض القلب الوعائية Cardiovascular disease

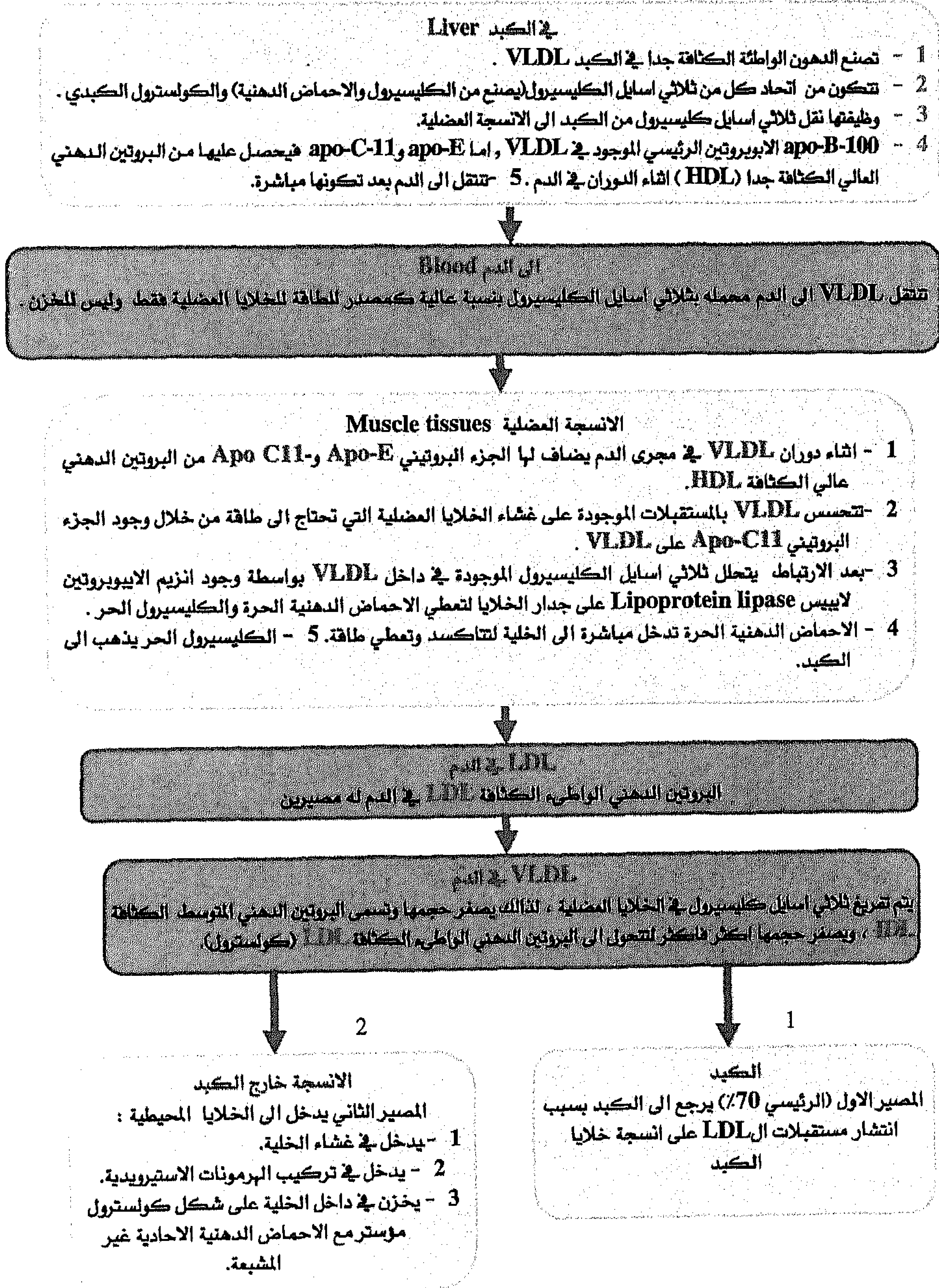


سؤال(16): وضح بمخطط تصنيع البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جداVLDL في الكبد ومصيرها في مجرى الدم والانسجة.



سؤال(17): ارسم مخطط مع الشرح ايض الدهون الداخلية Endogenesis metabolism (مصدرها الكبد) ؟

الجواب :



4 -5 - ايض البروتينات الدهنية

العالية الكثافة High density lipoproteins(HDL) metabolism

سؤال (18): تكلم عن خواص البروتينات الدهنية العالية الكثافة

(High density lipoproteins (HDL))

الجواب :

1- وظيفتها نقل الكولسترول من الانسجة المحيطية Peripheral tissue الى الكبد ،ويسمى نقل الكولسترول العكسي Reverse cholesterol transport .

2- يزود البروتينات الدهنية مثل الكايلومايكرونات وVLDL بالأجزاء البروتينية مثل Apo-E و Apo-C .وتعاد اليه مرة اخرى عند دورانها في الدم .

3- يحتوي على اربعة انواع من الابولايبوبروتينات Apolipoproteins مثل Apo-C,Apo-E Apo-A1 ، Apo-A2 .

4- اصغر البروتينات الدهنية من حيث الحجم، حيث تملك قطرا مقداره 15 نانوميتر.

5- تملك كثافة اكبر من البروتينات الدهنية الاخرى مقدارها بين 1.063 -1.121 غرام /مل .

6- احتوائها على ثلاثي اسايل كليسيرول بنسبة 10 ٪ (اقل من الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة).

7- تحتوي على البروتين بنسبة 30 -60٪ (اكثر من البروتينات الدهنية الاخرى).

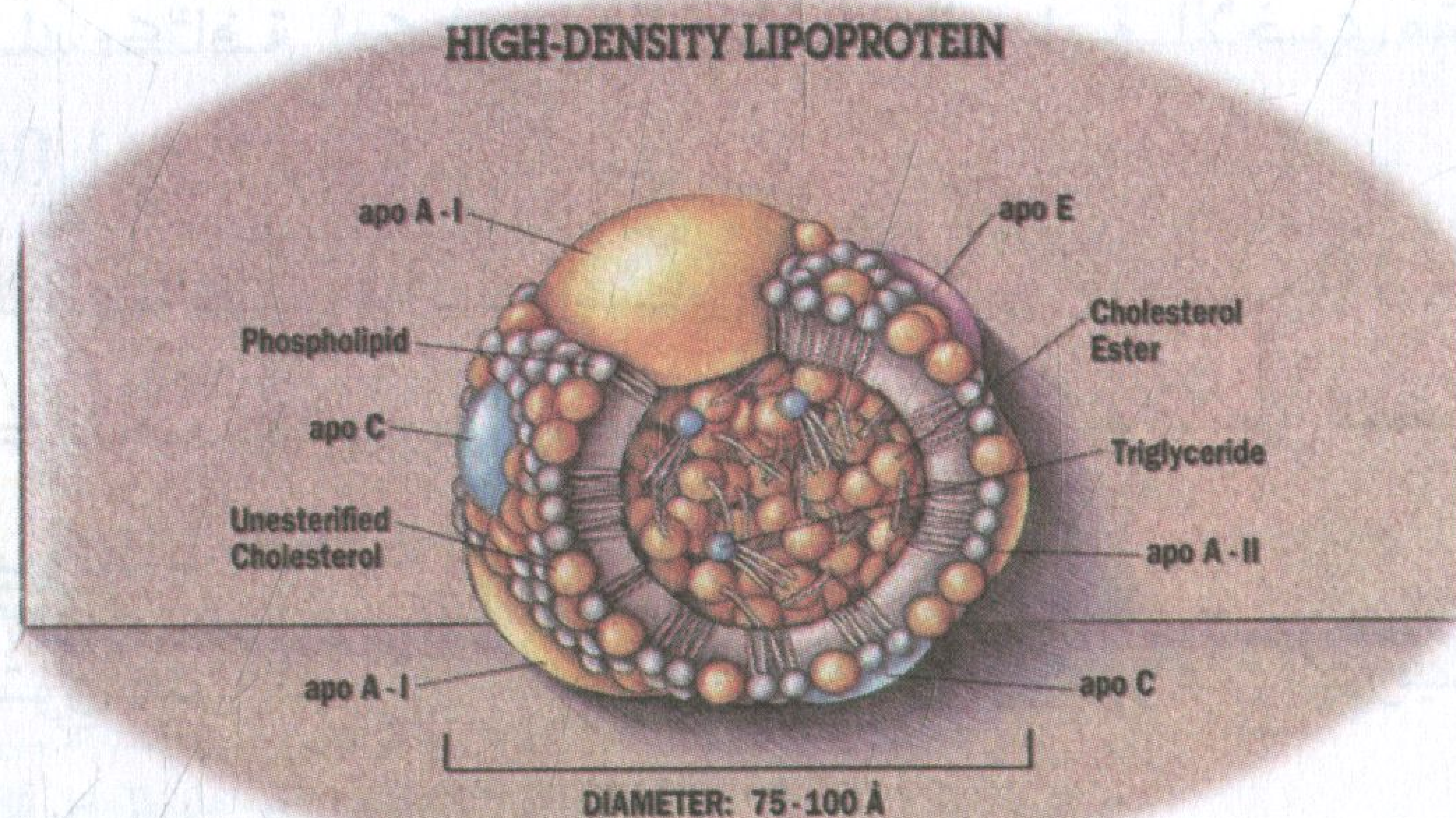
8- تحوي على الدهون الفوسفاتية بنسبة 20 -30 ٪ (اكثر من البروتينات الدهنية الاخرى).

9- تحتوي على الكولسترول بنسبة 10 -30 ٪ (اكثر من البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة والبروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا واقل من الكايلومايكرون).

10- لا تحتوي على الاحماض الدهنية الحرة .

11- عند حركتها بجهاز الترحيل الكهربائي ، موقع الكايلومايكرون في الاصل Origin ،بعدها البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (Pre-beta. البروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة (Broad-beta)، ثم البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (Beta) (يعتمد على ما تحتويه من نوع الاحماض الامينية التي تعتمد عليها الحركة) و البروتينات الدهنية العالية الكثافة (Alpha) واخيرا الاحماض الدهنية.

12- موقعها بعد الكايلومايكرون (في قمة الانبوب) ، البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا والبروتينات الدهنية المتوسطة الكثافة و البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة عند فصل البروتينات الدهنية بواسطة جهاز الطرد المركزي Ultra centrifugation



سؤال(19): تكلم عن عملية تكوين البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL ؟

الجواب :

1- يحصل تصنيع مكونات البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL في خلايا الامعاء ثم يتم تحريرها الى الدم وغير كاملة التكوين Nascent HDL .

2- الكولسترول المتحرر من انسجة الخلايا المحيطية Peripheral tissue cells يؤخذ بواسطة البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL .

3- الجزء البروتيني من النوع apo-A-1 الموجود في البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL ينشط انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس(LCAT) Lecithin cholesterol acyl transferase الموجود في بلازما الدم ،ويحصل ارتباط مع HDL .

4- يتفاعل الكولسترول القادم من الخلايا مع الليسيثين الموجود في الدهن الفوسفاتي (احد مكونات الطبقة الثنائية لشكل الHDL) بوجود انزيم LCAT ليتكون كولسترول مؤستر Cholesterol ester يدخل الى التجويف الداخلي لـل HDL تاركا الليسيثين على شكل لايسوليسيثين Lysolecithin .

5- ذرة الكاربون الثانية الموجودة في تركيبة الليسيثين ،تحوي جزيئة واحدة من الحامض الدهني غير المشبع المتعدد Polyunsaturated fatty acid ينتقل الى ذرة الكاربون الثالثة الموجودة في تركيبة الكولسترول(الحاوية على مجموعة الهيدروكسيل) ليكون الكولسترول المؤستر (تصبح القطبية معدومة في الكولسترول لذلك يدخل الى داخل تجويف البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL).

6- يستمر عملية تكوين ودخول الكولسترول المؤستر الا ان تصبح البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL بشكل اسطواني Spherical لتكتمل وتسمى في هذه الحالة البروتينات الدهنية العالية الكثافة الثالثة HDL-3 .

سؤال(20): ما هو مصير البروتينات الدهنية العالية الكثافة الثالثة HDL-3 بعد تكوينها في مجرى الدم ؟

الجواب :

1- بعد ان تتكون البروتينات الدهنية العالية الكثافة الثالثة HDL-3 الناضجة في مجرى الدم تؤخذ من قبل مستقبلات خاصة موجودة على جدران خلايا الكبد تسمى مستقبلات التنظيف الكبدية بي واحد . Hepatic scavenger receptor B1(SR-B1)

2- بواسطة الجزء البروتيني من النوع apo-A-1 (الموجود في HDL-3) يتم ارتباط البروتينات الدهنية العالية الكثافة الثالثة HDL-3 مع مستقبلات التنظيف الكبدية بي واحد ،وتدخل الى الكبد.

3- بواسطة الانزيمات المحللة للدهون الموجودة في الكبد يتم تحلل مكونات HDL-3 الى دهون الفوسفو، ثلاثي اسايل كليسيرول والكولسترول المؤستر يتحرر الى خلايا الكبد ليتم تصنيع الحوامض الصفراء Bile acids او يطرح على شكل صفراء Bile .

4- مستقبلات التنظيف الكبدية بي واحد Hepatic scavenger receptor B1(SR-B1 لها دور اخر في الكبد والخلايا الاستيرويدية يقوم بتحرير الكولسترول المؤستر الى الانسجة المتضمنة في مسار نقل الكولسترول العكسي Reveres cholesterol transfer .

5- مستقبلات التنظيف الكبدية بي واحد SR-B1 الموجود في الخلايا تتقبل الكولسترول من خلال البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL.

سؤال(21): ماذا يحصل عند بقاء البروتينات الدهنية العالية الكثافة الثالثة HDL-3 بعد تكوينها في مجرى الدم ؟

الجواب :

1- عند بقاء HDL-3 في مجرى الدم لفترة معينة ، ينتقل الكولسترول المؤستر من HDL-3 الى VLDL ، IDL وLDL بواسطة بروتين نقل الكولسترول المؤستر Cholesterol ester transfer protein (CETP) .

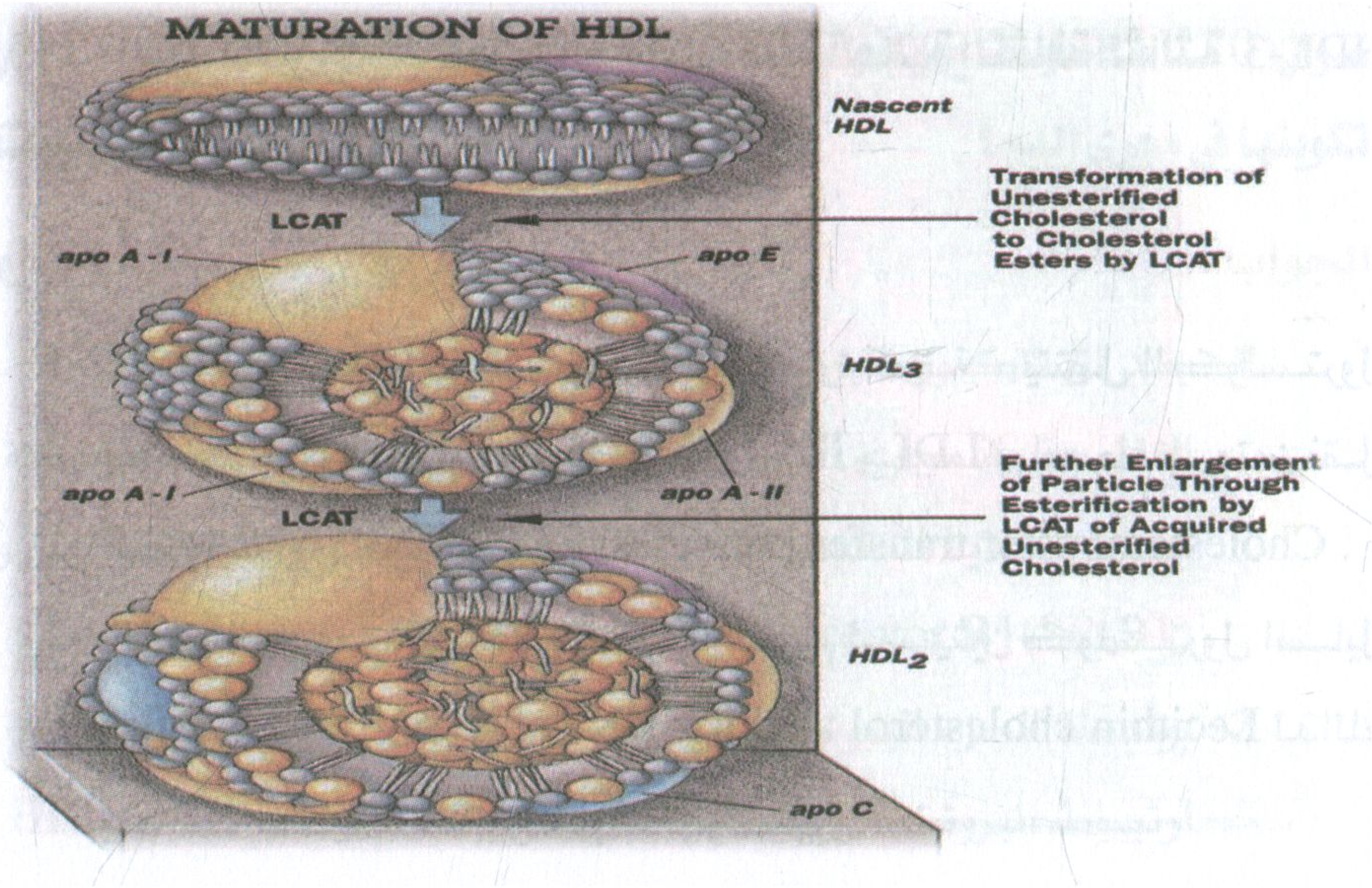
2- الانتقال يؤدي الى تثبيط انتاج انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) لذالك يتم اخذ كميات كبيرة من الكولسترول.

3- ونتيجة لانتقال الكولسترول من HDL-3 الى VLDL ، IDL وLDL يحصل انتقال معاكس لثلاثي اسايل كليسيرول Triacyglecerol من VLDL ، IDL وLDL الى HDL-3 .

4- البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL الغنية بثلاثي اسايل كليسيرول تسمى HDL-2

5- HDL-2 يتم العمل عليها في خلايا الكبد قبل التي يتم اخذها بواسطة مستقبلات التنضيف الكبدية بي واحد Hepatic scavenger receptor B1(SR-B1).

6- نقل الكولسترول العكسي الى الكبد يحتاج الى فعالية انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) ، بروتين نقل الكولسترول المؤستر Cholesterol ester transfer protein (CETP) و الجزء البروتيني من النوع apo-A-1.



سؤال(22): عدد انواع بروتينات نقل الكولسترول العكسي ؟

الجواب :

نقل الكولسترول العكسي من الانسجة الى الكبد يحتاج الى ناقلين :

1- ناقل ربط الكاسيت المعتمد على الطاقة من النوع أي واحد ATP-A1 binding cassette transporter A1 (ABC-A1). يساعد على تدفق الكولسترول الىHDL من خلال الجزء البروتيني من النوع apo-A1 الموجود في HDL .

2- ناقل ربط الكاسيت المعتمد على الطاقة من النوع جي واحد ATP-G1 binding cassette transporter G1 (ABC-G1) . ساعد في نقل الكولسترول من الخلايا الى HDL .

سؤال(23): تكلم عن انواع البروتين الدهني العالي الكثافة HDL ؟

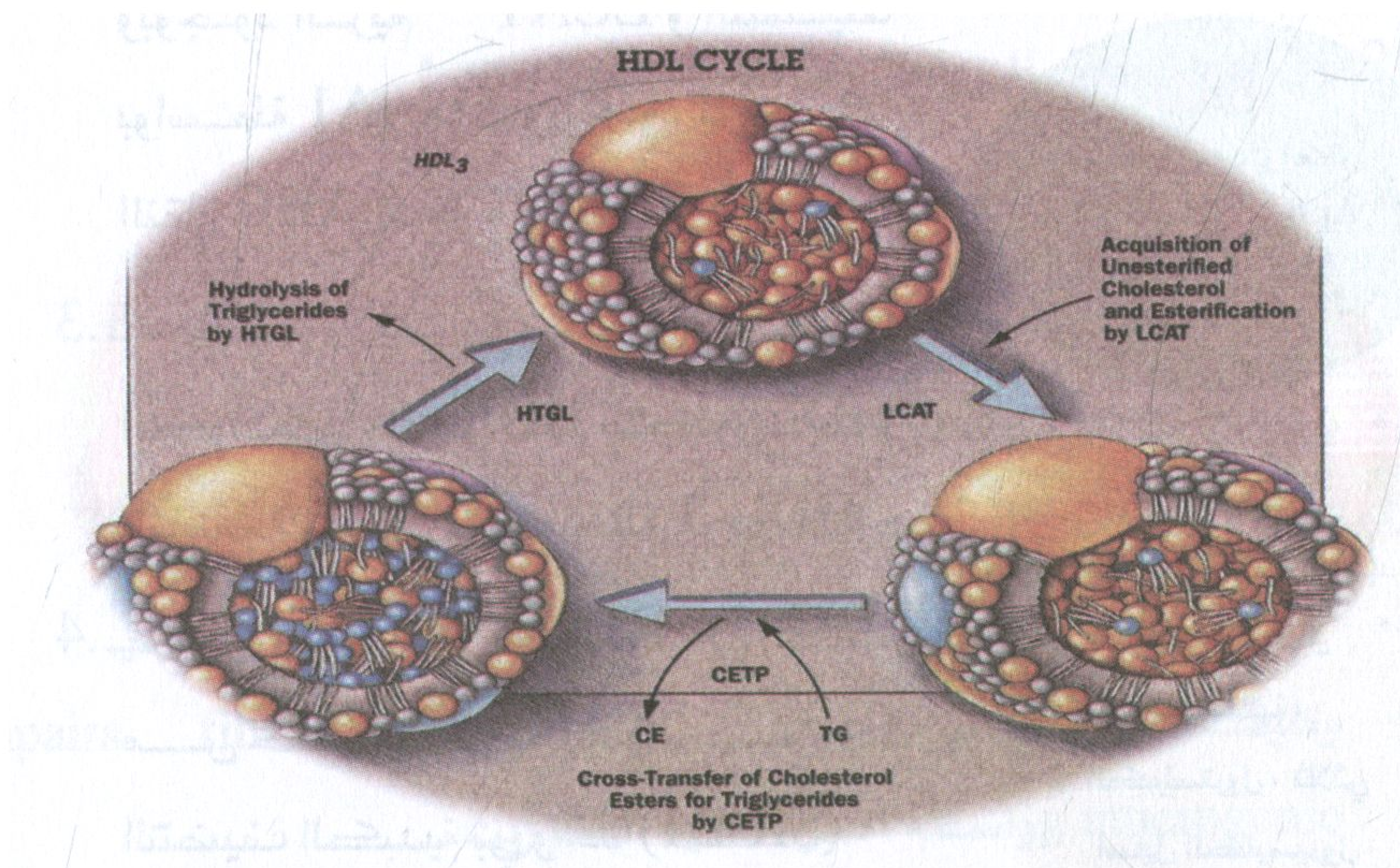
الجواب :

توجد عدة انواع يمكن تلخيصها بالنقاط التالية :

1- HDL-1 او يسمى HDLC ، موجود في الحيوانات التي تحوي في غذائها على الكولسترول ، له كثافة مقدارها 1.063غرام لكل مل، يحوي جزء بروتيني من النوع apo-E .

2- HDL-2 يملك كثافة مقدارها 1.063 -1.125 غرام لكل مل، ويمثل النوع الدهني الجيد في الجسم وكلما ارتفع مستواه كلما قل حدوث تصلب الشرايين. HDL-2 له عدة اشكال متمثلة HDL-2a, HDL-2b، ويمثل HDL-2b العامل الرئيسي ضد حدوث تصلب الشرايين، واحتوائه على الجزء البروتيني من النوع apo-A-1 الموجود بشكل رئيسي .

3- HDL-3 يملك كثافة مقدارها 1.125 -1.21 غرام لكل مل ، HDL-3 له عدة اشكال متمثلة HDL-3a, HDL-3b, HDL-3c . HDL-3 يحوي على الجزء البروتيني من النوع apo-A-11 و من النوع apo-D (بروتين نقل الدهن).



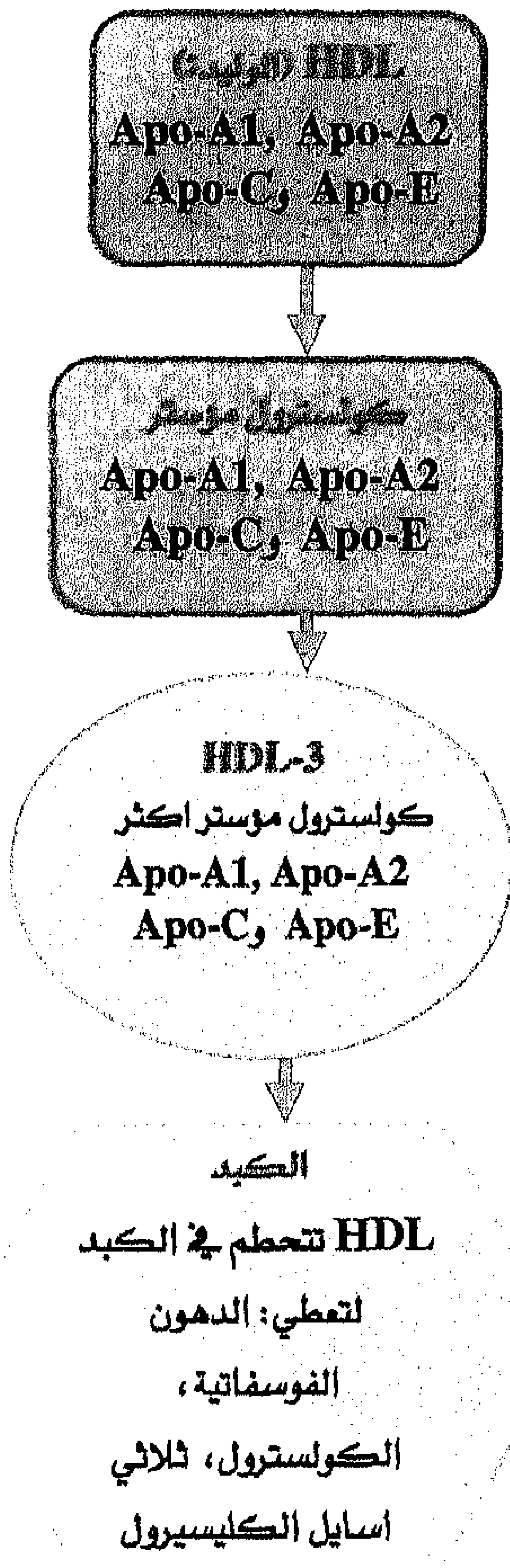
سؤال(24): ماهي دورة ال HDL (HDL cycle) ؟

الجواب :

بواسطة انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) يتم دخول كميات كبيرة الى HDL وبذلك حجم البروتين الدهني العالي الكثافة يكبر ليتكون HDL-3 ،كولسترول اكثر ينتقل له من ال LDL وكثافة اقل ليتكونHDL-2 ،هذا التغير الداخلي لكل من HDL-3 وHDL-2 يسمى دورة HDL cycle HDL .

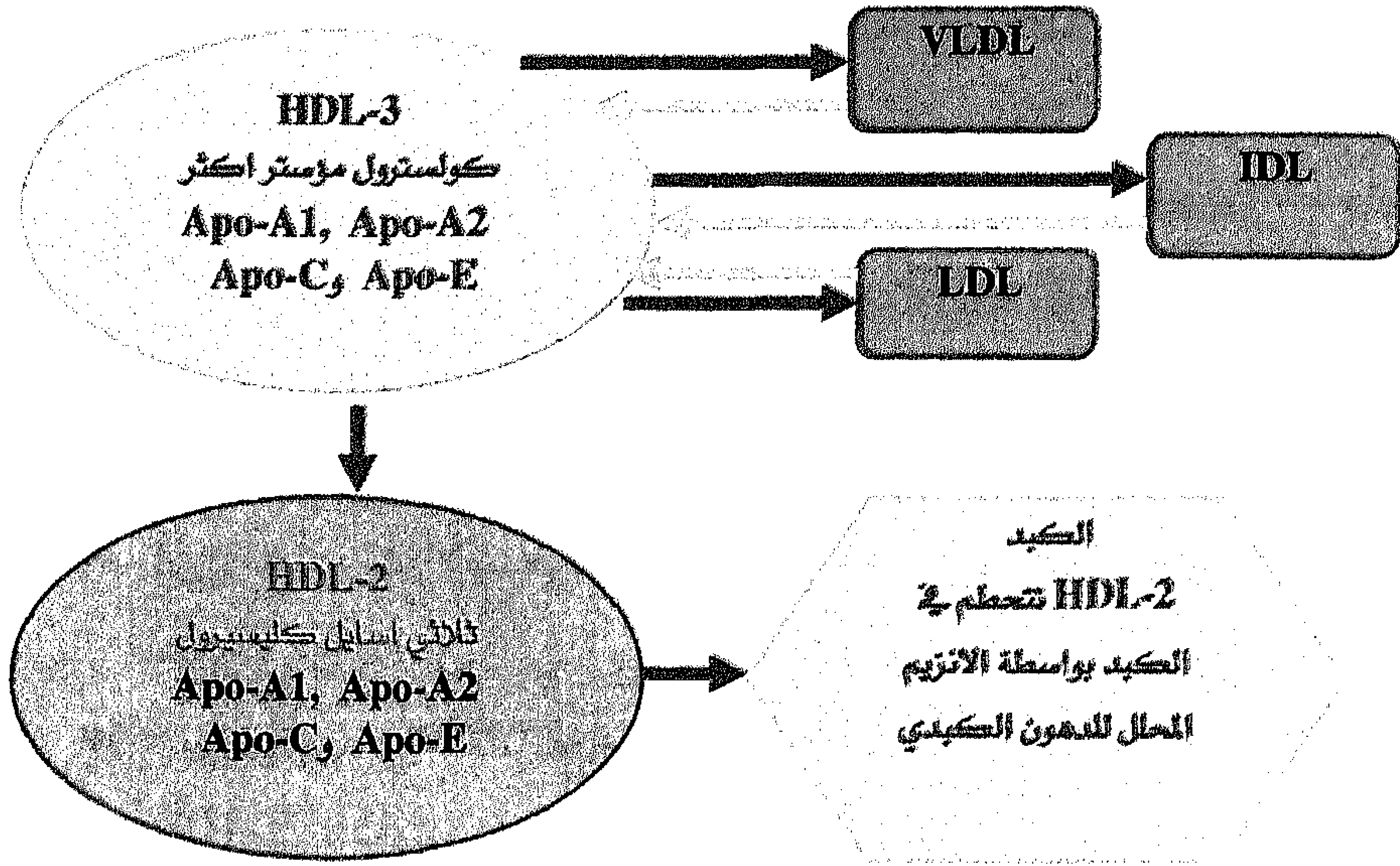
سؤال(25): ارسم مع الشرح مخطط ايض البروتينات الدهنية العالية الكثافة (HDL) ؟

الجواب :



1. في خلايا الامعاء: تصنع مكونات البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL (الوليدة)
2. انسجة مختلفة مثل القلب ،اوعية الدم: وغيرها تحرر الكولسترول الى الدم وبوجود انزيم LCAT و التنشيط بواسطة Apo-A1 وبوجود بروتينات النقل ABC تدخل الىHDL
3. في مجرى الدم: يزداد دخول الكولسترول الى HDL لتتكونHDL الناضجة وتسمى بهذه الحالة HDL-3
4. في مجرى الدم: تنتقل الHDL الى الكبد من خلال Apo-A1 ومستقبلات التضيف الكبدية بي واحد (SR-B1).

5. عندما تبقى HDL-3 في الدم: يحصل انتقال للكولسترول المؤستر من HDL-3 الى VLDL,IDL,LDL ويحصل انتقال معاكس لثلاثي اسايل كليسيرول Triacyglecerol من VLDL، IDL وLDL الى HDL-3



6. تتحول HDL-3 الى HDL-2 ثم تأخذ من قبل الكبد

سؤال(26): تكلم عن الجزء البروتيني من النوع apo-Lp(a) ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في خلايا الكبد .
2- احد مكونات البروتين الدهني النوع Lp (a) .
3- الوظيفة الفسيولوجية(a) apo-(a) / Lp لاتزال غير معروفة .
4- وظيفته تتصل الى B-100 Impairs fibrinolysis highly atherogenic, بواسطة اصرة ثنائية الكبريت .

5- الاشخاص الذي يتواجد فيهم معرضين الى توقف القلب Heart attack عند عمر الشباب (30 -40 سنة) .

6- Lp (a) يملك تشابه معنوي مع البلازموجين Plasminogen، لذلك يتداخل مع فعالية البلازموجين ويضعف الفايبرونولايسيس Fibrinolysis ، وهذا يؤدي الى التعارض مع عمل البلازموجين مؤديا الى عدم تحلل الفايبرين .

7- يصنف كعامل خطر Risk factor لأمراض تصلب الشرايين Atherosclerotic diseases مثل مرض القلب التاجي Coronary heart disease والسكتة الدماغية Stroke وتخثر الدم Thrombosis .

8- يستخدم للاختبارات التشخيصية لأمراض القلب حيث

9- ان تواجده في الاشخاص يكون تركيزه في الدم بين 14 -30 ملغرام / 100مل.

10- ان تواجده في الاشخاص بتركيز بين من 31 -50 ملغرام / 100 مل (كثير المخاطر) ،تزداد الخطورة ثلاثة مرات ،وعند وجود زيادة مشتركة مع البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة LDL تزداد الخطورة ستة مرات .

11- ان تواجده في الاشخاص بتركيز اكثر من 50 ملغرام / 100مل (كثير جدا الخطورة).ويمكن تقليل تركيزه في الدم من خلال التمارين الرياضية، واستخدام الاسبرين Aspirin، النياسين Niacin واستخدام دهون الكيكيوGuggulipid.

12- فيتامين النايكوتينك اسد Nicotinic acid يقلل من مستواه في المصل .

13- تم اكتشافه في عام 1963من قبل كير بيرج Kåre Berg وتم استنساخ جين الترميز له في عام 1978.

14- نصف العمر Half-life له حوالي 3 -4 يوم .

سؤال(27): تكلم عن البروتين الدهني من نوع اكس Lpoprotein X ؟

الجواب :

يمكن توضيح ذلك من خلال النقاط التالية :

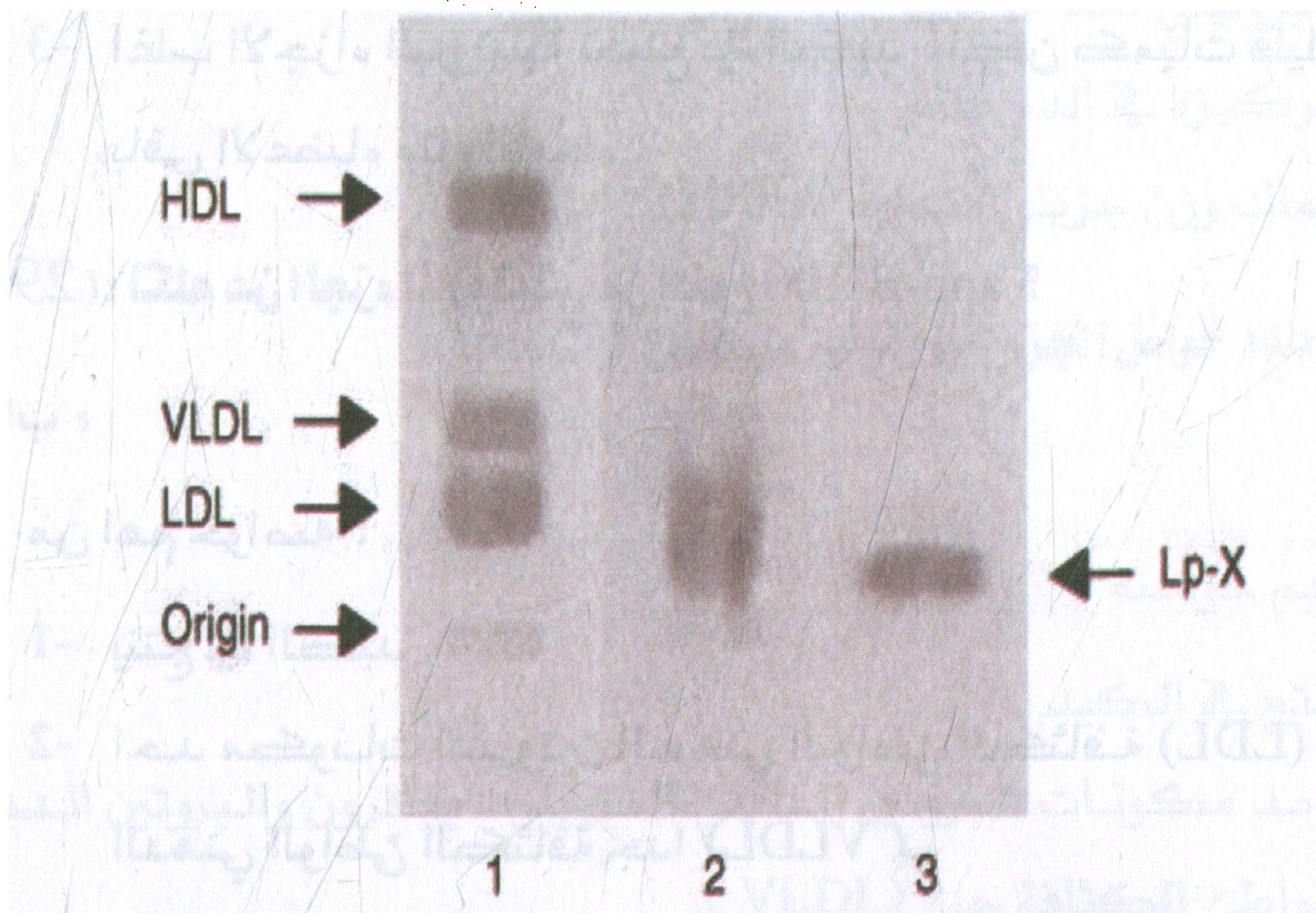
1- البروتين الدهني من نوع اكس Lipoprotein X ،بروتين دهني غير طبيعي للبروتين الدهني واطئ الكثافة LDL ،يتواجد عند المرضى المصابين باليرقان الانسدادي Obstructive jaundice (تجمع الصفراء Cholestasis).

2- البروتين الدهني من نوع اكس هو جسيم صفاحي من 30 إلى 70 نانومتر في القطر وقد تم الكشف عنها بالمجهر الإلكتروني.

3- يتميز بمحتوى عال من الدهون الفوسفاتية (66٪ من الوزن) ،الكوليسترول غير مؤستر (22٪)، وانخفاض محتواه من البروتين (6٪)، كوليسترول مؤستر (3٪)، والدهون ثلاثي اسايل الكليسيرول (3٪).

4- ألبومين يهيمن على البروتين الموجود ، ويقع في مركز البروتين الدهني، وبواسطة الجزء البروتيني apo-C يقع على سطح الجسيمات.

5- يظهر عند الترحيل الكهربائي كما موضح بالشكل



6- ويمكن تقسيم البروتين الدهني من نوع اكس باستخدام جهاز الطرد الفائق إلى ثلاثة اشكال: LP-X1، LP-- X2 ، وLP-- X3 ، وتختلف في الكثافة والمحتوى.

4 -6 - الاجزاء البروتينية Apo -protein في البروتينات الدهنية Lipoprotein

سؤال(28): ما هو الجزء البروتيني في البروتين الدهني ؟

الجواب :

1- الجزء البروتيني في البروتين الدهني يسمى ابوبروتين apoprotein او ابولاييوبروتين apolipoprotein ،تضاف الى الجزء الدهني ولهذا السبب تسمى البروتينات الدهنية .

2- وجودها بهذا الشكل يزيد الخاصية القطبية للدهون لتستطيع التنقل في مجرى الدم ،كثافة البروتينات الدهنية تعتمد على كمية البروتين الموجود ،مثلا البروتين الدهني العالي الكثافة HDL يعني وجود نسبة البروتين الى الدهن اكثر وبالعكس في حالة البروتين الدهني الواطئ الكثافة LDL .

3- اغلب الاجزاء البروتينية تصنع في الكبد ،لكن كميات قليلة تنتج من باقي الاعضاء مثل الامعاء .

سؤال(29): تكلم عن الجزء البروتيني من النوع apo-B-100 ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الكبد .

2- احد مكونات البروتين الدهني الواطئ الكثافة (LDL) والبروتين الدهني الواطئ الكثافة جدا (VLDL).

3- وظيفته الارتباط مع مستقبلات البروتين الدهني الواطئ الكثافة (LDL) .

4- بروتين يتكون من 4536 حامض اميني.

5- تركيزه في الدم 100 ملغرام / 100مل.

6- تملك وزن جزيئي مقداره 550000 .

سؤال(30): وضح خواص الجزء البروتيني من النوع apo-B-48 ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الامعاء .

2- احد مكونات البروتين الدهني الكايلومايكرون.

3- ينتج من نفس الجين الذي ينتج منه الجزء البروتيني apo-B-100 ، لكن في الامعاء ، الحامض النووي الرايبوسومي المرسل mRNA يعاني تحرر جزء منه ، ولهذا السبب ينتج الجزء البروتيني apo-B-48 .

4- تسميته جاءت بسبب حجمه الذي يمثل 48 ٪ فقط من الجزء البروتيني apo-B-100

5- تركيزه في الدم صفر .

6- يملك وزن جزيئي مقداره 250000.

سؤال(31): عدد خواص الجزء البروتيني من النوع apo-C-1 ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الكبد .

2- احد مكونات البروتين الدهني الكايلومايكرون والبروتين الدهني الواطئ الكثافة جدا (VLDL).

3- وظيفته تنشيط الارتباط مع انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس(LCAT) Lecithin cholesterol acyl transferase الذي يعمل على استرة الكولسترول خارج الخلية .
4- تركيزه في الدم 10 ملغرام / 100مل.
5- يملك وزن جزيئي مقداره 7000 .

سؤال(32): تكلم عن الجزء البروتيني من النوع apo-C-11 ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الكبد .
2- وظيفته تنشيط الارتباط مع انزيم الايبوبروتين لايبيس lipoprotein lipase الموجود في جدران الاوعية خارج الكبد الذي يعمل على تحلل ثلاثي اسايل كليسيرول الموجودة في البروتينات الدهنية (مثل الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا).
3- تركيزه في الدم 5 ملغرام / 100مل.
4- يملك وزن جزيئي مقداره 9000 .)

سؤال(33): ما هو الجزء البروتيني من النوع apo-C-111 ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الكبد .
2- وظيفته تنشيط الارتباط مع انزيم الايبوبروتين لايبيس lipoprotein lipase الموجود في جدران الاوعية خارج الكبد الذي يعمل على تحلل ثلاثي اسايل كليسيرول الموجودة في البروتينات الدهنية (مثل الكايلومايكرون والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا).

3- تركيزه في الدم 10 ملغرام /100مل.

4- يملك وزن جزيئي مقداره 8500 .

سؤال(34): وضح الجزء البروتييني من النوع apo-A-1 ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الكبد والامعاء .

2- احد مكونات البروتين الدهني العالي الكثافة النوع الثاني (HDL-2).

3- وظيفته تنشيط الارتباط مع انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase(LCAT) ويكون ليكاند مع مستقبلات البروتين الدهني العالي الكثافة (HDL)، لذلك يعتبر مضاد لتصلب الشرايين Anti-atherogenic .

4- تركيزه في الدم 150 ملغرام / 100مل.

5- يملك وزن جزيئي مقداره 28000 .

سؤال(35): تكلم باختصار عن الجزء البروتييني من النوع apo-A-11

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الكبد والامعاء .

2- احد مكونات البروتين الدهني العالي الكثافة النوع الثالث (HDL-3).

3- وظيفته تثبيط انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) يحفز انزيم الاليبيس Lipase.

4- تركيزه في الدم 30 ملغرام / 100مل.

5- يملك وزن جزيئي مقداره 17000 .

سؤال(36):عدد خواص الجزء البروتيني من النوع apo-E ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- ينتج في الكبد .

2- احد مكونات البروتين الدهني الكايلومايكرون والبروتين الدهني الواطئ الكثافة جدا (VLDL) والبروتين الدهني الواطئ الكثافة . (LDL)

3- وظيفته يكون ليكاند ليتم اخذه من قبل الكبد(ويكون غني بالحامض الاميني الارجنين).

4- تركيزه في الدم 2 ملغرام / 100مل.

5- يملك وزن جزيئي مقداره 30000 .

6- يتضمن في نقل الدهون بين الخلايا العصبية .

7- توجد اربعة انواع من apo-E وتتمثل apo-E1,apo-E11,apo-E111,apo-E1V وهذا يعود الى الأليلات غير المعتمدة (المستقلة) Independent alleles في الجينات.

8- apo-E1V يتضمن في تطورات خرف الشيخوخة Senile dementia ومرض الزهايمر Alzheimers .

9- apo-E يتضمن مع لايبوبروتينات امراض الكبيبات الكلوية Glomerulopathy .

سؤال(37): وضح الجزء البروتيني من النوع apo-j ؟

الجواب :

من اهم خواصه :

1- يصنع بواسطة خلايا الرغوة Foam cells في الصفائح الدهنية Atheromatous plaques .

2- الجزء البروتيني من النوع Apo-j بروتين سكري مرتبط مع HDL-2 .

3- الجزء البروتيني من النوع Apo-j يثبط تلف خلايا المايكروفيج .

4- الجزء البروتيني من النوع Apo-j هو حامي داخلي للخلية Cytoprotective.

5- الجزء البروتيني من النوع Apo-j مضاد لتخثر الدم Anti-atherogenic

سؤال(38): وضح الانواع المختلفة للأنزيم المحلل للدهون Lipase ؟

الجواب :

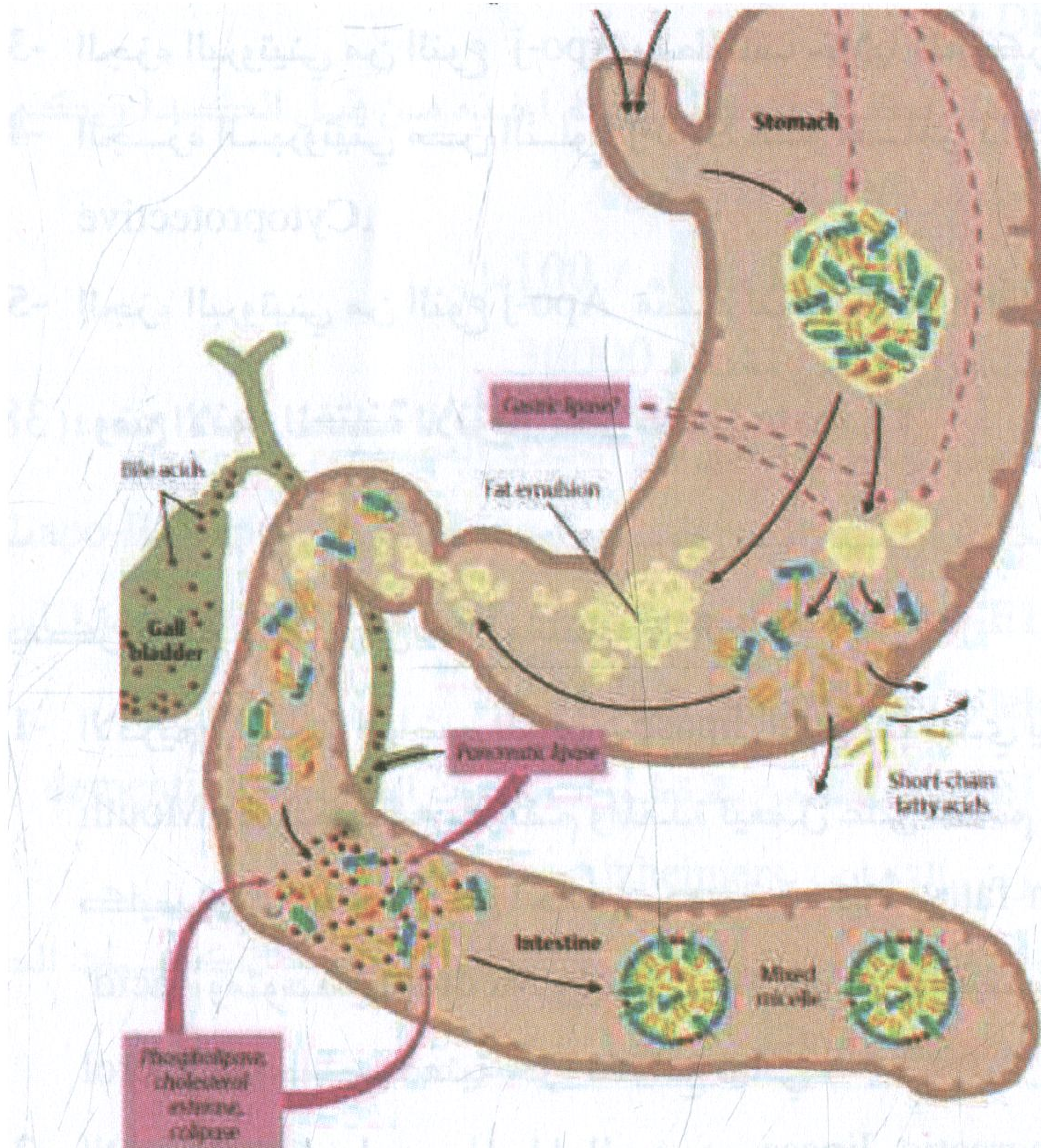
يمكن توضيح ذلك من خلال النقاط التالية :

1- الانزيم اللساني الهاضم للدهون Lingual lipase الذي يفرز من الفم Mouth وموقع عمله في الفم والمعدة ليعمل على هضم ثلاثي اسايل كليسيرول الحاوي على احماض دهنية قصيرة Short chain fatty acid ، ومتوسطة Medium ويعطي ثنائي اسايل كليسيرول Diacyl glycerolواحماض دهنية حرة كناتج نهائي .

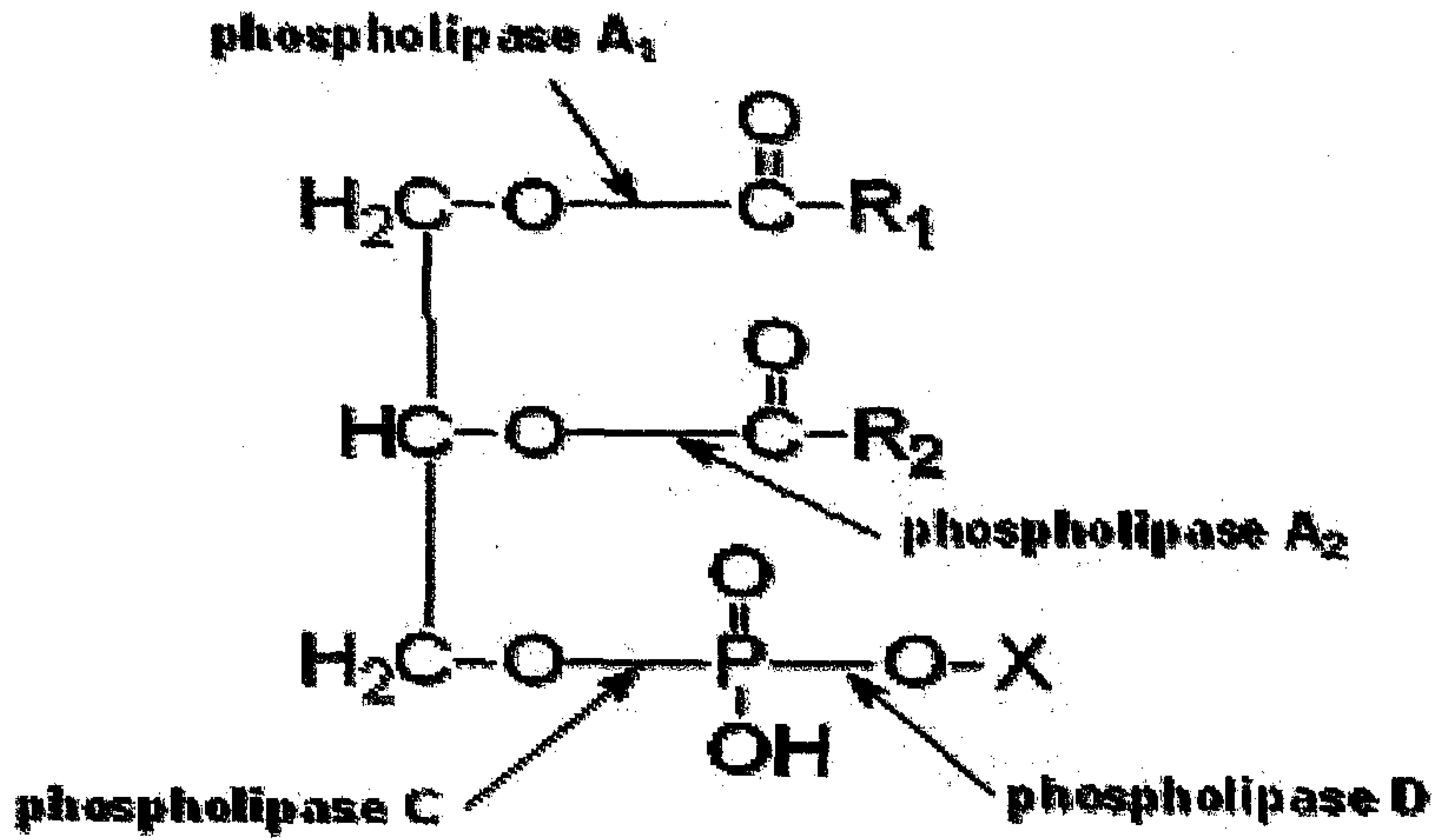
2- الانزيم البنكرياسي المحلل للدهون Pancreatic lipase والانزيم الدهني المساعد Co-lipase وموقع عمله في الامعاء الدقيقة الصغيرة ليعمل على هضم ثلاثي اسايل كليسيرول الحاوي على احماض دهنية طويلة Long chain fatty acid ويعطي احادي اسايل الكليسيرول

عند ذرة الكاربون الثانية 2-monoacylglcerol واحماض دهنية حرة كناتج نهائي .

3- انزيم الامعاء الهاضم للدهون Intestinal lipase مع الحوامض الصفراء Bile acids وموقع عمله في الامعاء الدقيقة الصغيرة ليعمل على هضم ثلاثي اسايل كليسيرول الحاوي على احماض دهنية متوسطة Medium chain fatty acidليعطي الكليسيرول وثلاثة احماض دهنية حرة Free fatty acids كناتج نهائي .



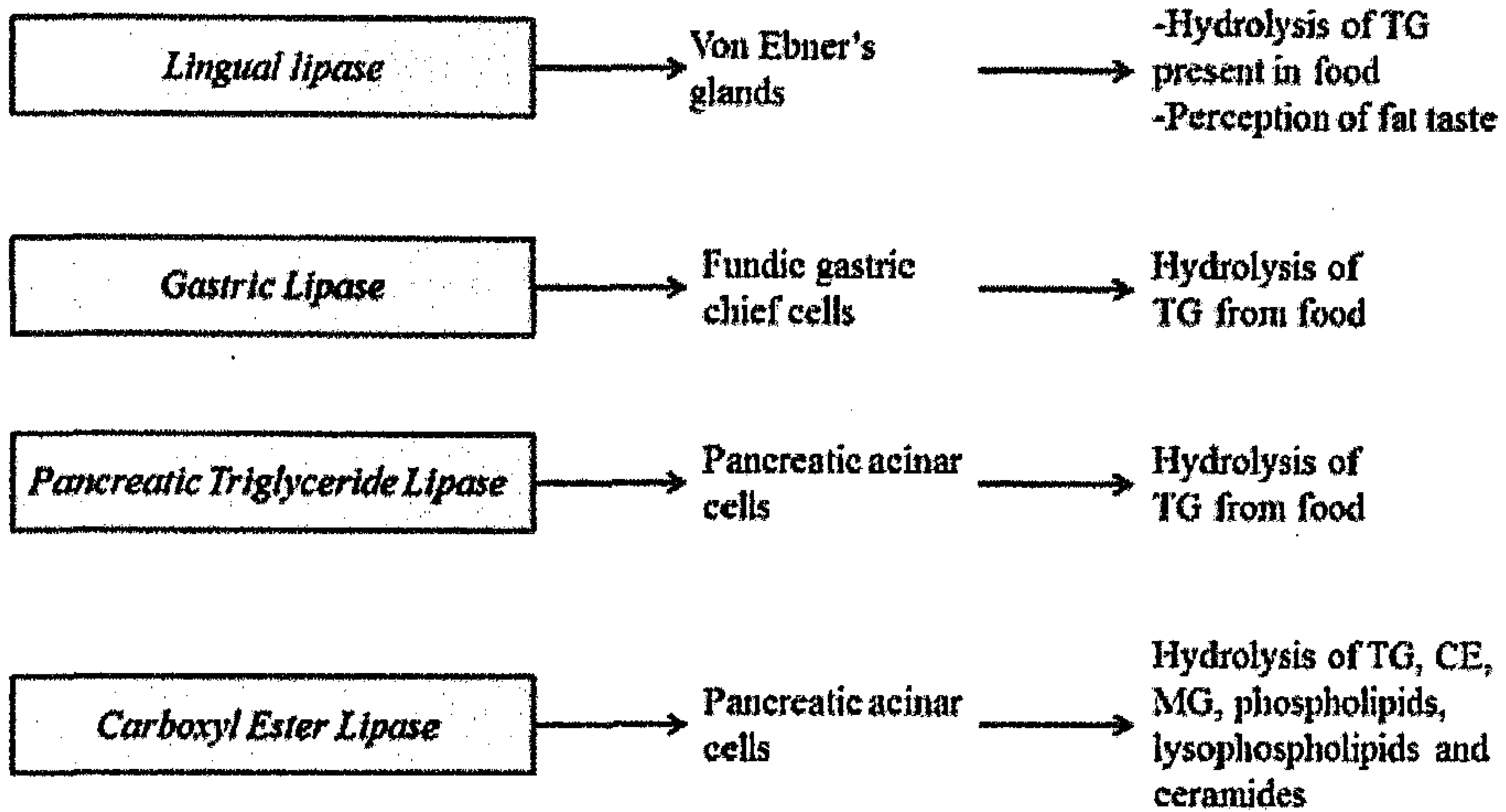
1- انزيم الفوسفولاييبيس الثاني Phosphlipase A2 (انـزيم يحلل الدهون الفوسفو عند ذرة الكاربون الثانية) وموقع عمله في الامعاء الدقيقة الصغيرة ليعمل على هضم الاحماض الدهنية غير المشبعة الموجودة الدهون الفوسفاتية عند ذرة الكاربون الثانية ليعطي احماض الدهنية غير مشبعة لايسوليسيثين Lysolecithin unsaturated free fatty acids كنـاتج نهائي.



2- انـزيم لايبوبروتين لايبيس Lipoprotein lipase : انـزيم ذائب في الماء يحلل البروتينات الهنية الحاوية على ثلاثي اسايل كليسيرول وموقع عمله في جدران الاوعية الشعرية الدموية Capillary walls وبمساعدة الانسولين يعمل على تحلل ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol الموجود في داخل الكايلومايكرونات Chylomicrons والبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا VLDL الى اثنان من الاحماض الدهنية الحرة وجزيئة واحدة من احادي اسايل كليسيرول. يحتاج الانـزيم Apo-C11 كعامل مساعد Cofactor ، الانـزيم يتصل على سطح الخلايا البطانية المعية Luminal في الشعيرات الدموية ويكون

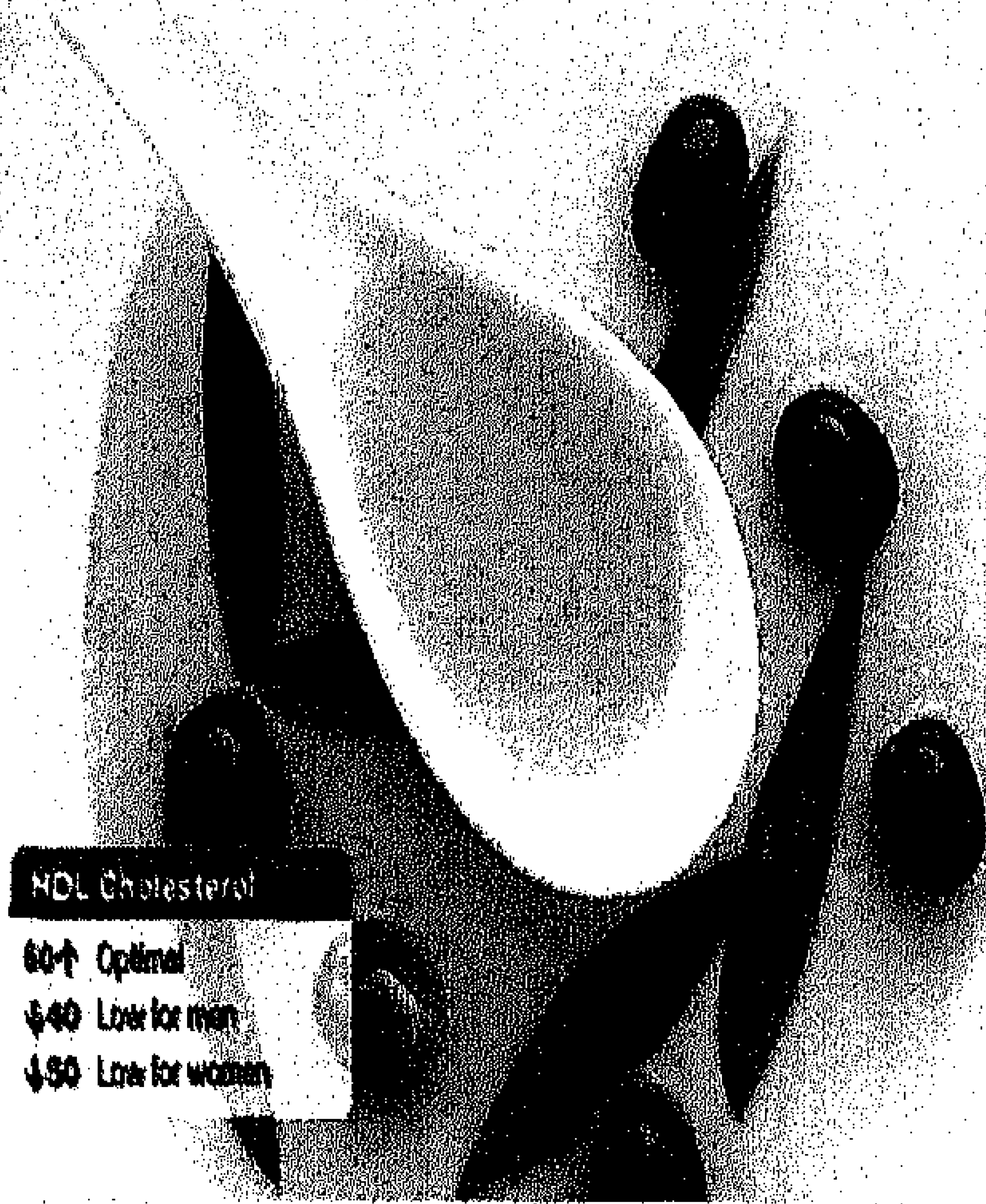
واسع الانتشار في الخلايا الدهنية ، انسجة القلب وانسجة العضلات الهيكلية .

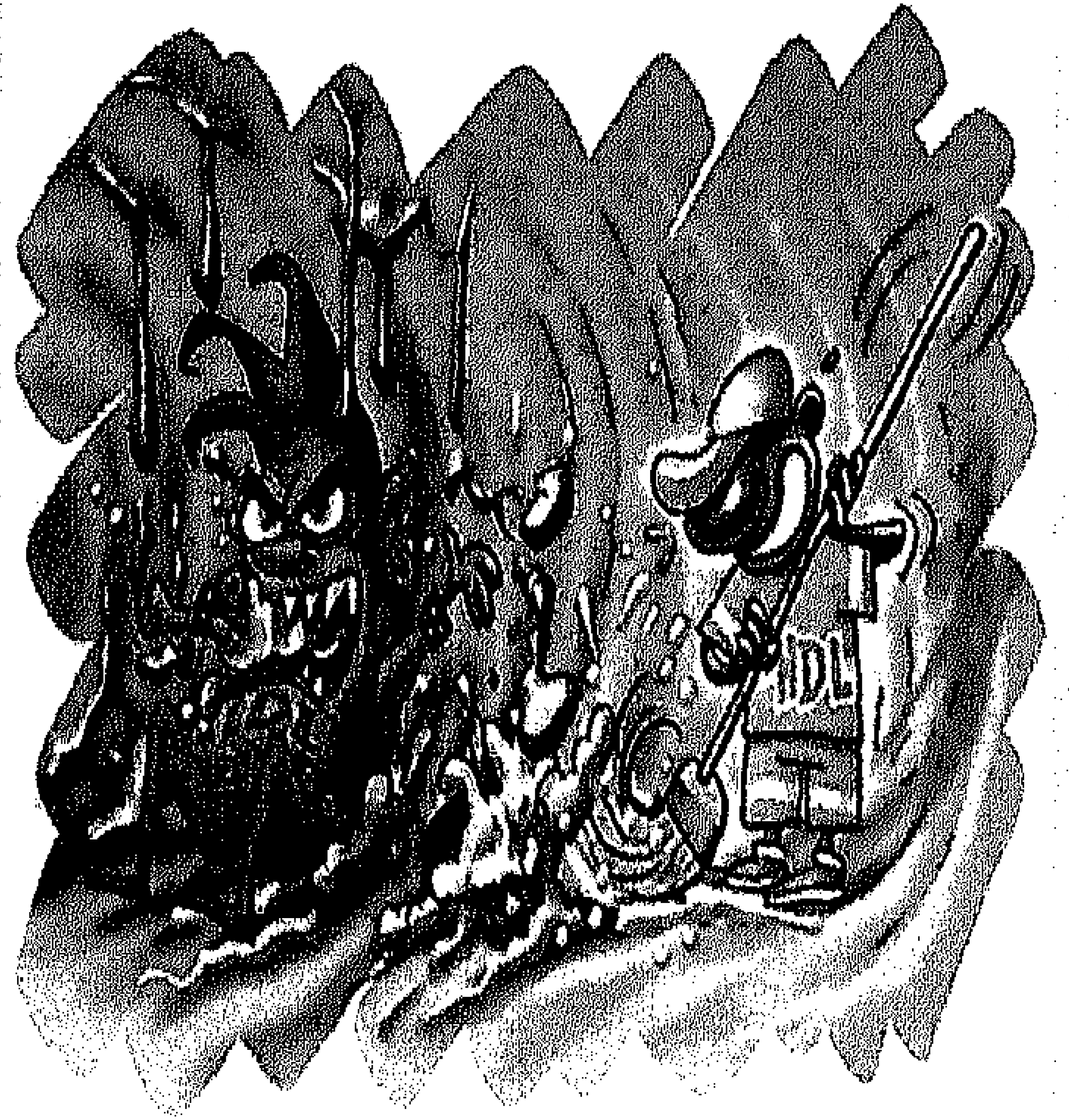
3- الهرمون الحساس الهاضم للدهون Hormone sensitive lipase وموقع عمله في الانسجة الدهنية Adipocyte يعمل على تحلل ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol المخزون في داخل الانسجة الدهنية الى الاحماض الدهنية الحرة و ثنائي اسايل كليسيرول Diacyl glycerol/ احادي اسايل الكليسيرول عند ذرة الكاربون الثانية -2 monoacylglcerol





الفصل الخامس
ايض الدهون والامراض





الكيمياء الحياتية
(الدهون)

الفصل الخامس

ايض الدهون والامراض

سؤال (1):ماذا تعني مكونات دهون البلازما Plasma lipid profile **(ملف دهون البلازما) ؟**

الجواب :

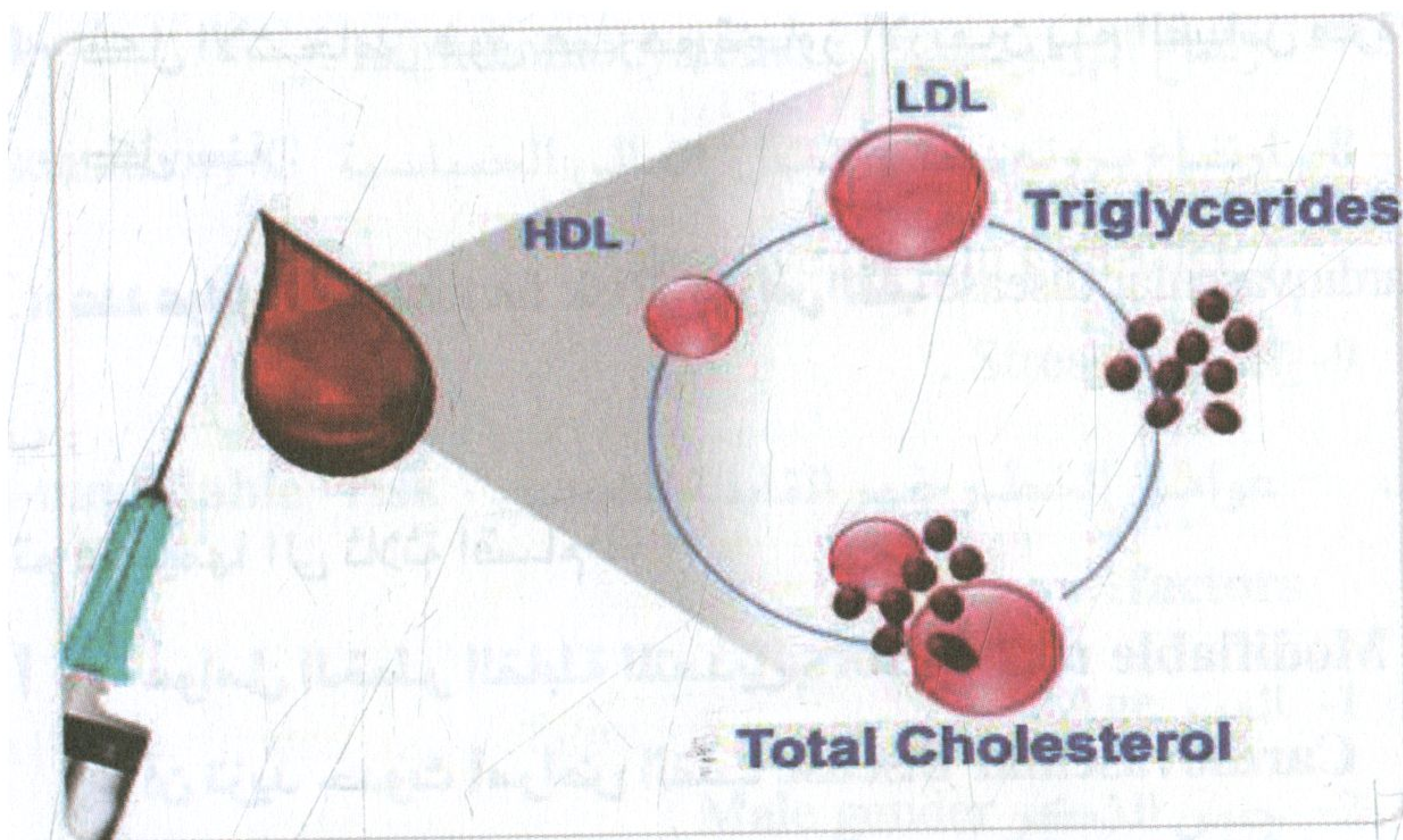
تعني قياس المكونات الدهنية بعد ان يتم اخذ نموذج المصل Serum وفي حالة صيام (الامتناع عن الاكل) Fasting لمدة 12 -14 ساعة وفي المختبر يتم قياس كل من :

1- كولسترول البروتينات الدهنية العالية الكثافة (High density lipoproteins (HDL-cholesterol) قياس اساسي) .

2- كولسترول البروتينات الدهنية الواطئ الكثافة (Low density lipoproteins (LDL-cholesterol). (قياس اساسي)

3- ثلاثي اسايل الكليسيرول Triglycerides. (قياس اساسي) نسبة الكولسترول الكلي / HDL

4- نسبة LDL / HDL .



في بعض الحالات يتم قياس بعض من الاجزاء البروتينية Apoproteins المرتبطة بالبروتينات الدهنية مثل :

1- مستوى Apo-B (قياس لمستوى LDL-cholesterol) . الدهن السيء
2- مستوى Apo-A (قياس لمستوى HDL-cholesterol) . الدهن الجيد
3- مستوى Lp(a) .
4- نسبة Apo-B:A-1 .

سؤال(2): متى تقيس مكونات دهون البلازما Plasma lipid profile **(ملف الدهون البلازما) ؟**

الجواب :

1- عند الاشتباه Suspected بأمراض القلب Cardiovascular disease ، مرض الشريان التاجي Coronary artery disease ومرض الأوعية الدموية المحيطية Peripheral vascular disease .
2- مرض داء السكري Diabetes mellitus يتم القياس على الاقل مرة واحدة كل ستة اشهر .
3- مرضى الكبد Liver ، الغدة الدرقية Thyroid والكلية Renal من المحتمل ايض الدهون يتغير .
4- كل الاشخاص فوق عمرهم تجاوز الاربعين يتم القياس مرة واحدة كل سنة .

سؤال(3): عدد عوامل الخطر Risk factors **لأمراض القلب** Cardiovascular disease؟

الجواب :

تم تقسيمها الى ثلاثة اقسام :

أ – عوامل الخطر القابلة للتعديل Modifiable risk factors والمثبتة ان تزيد حدوث أمراض القلب Cardiovascular disease :

1- ارتفاع الكولسترول الكلي High total cholesterol .

2- ارتفاع كولسترول البروتينات الدهنية الواطئ الكثافة Low density lipoproteins (LDL-cholesterol).

3- انخفاض كولسترول البروتينات الدهنية العالية الكثافة High density lipoproteins (HDL-cholesterol).

4- زيادة ما يتم تناوله من الدهون / الكولسترول .

5- عوامل التخثر Thrombogenic factors .

6- تدخين السكائر Cigarette smoking .

7- تضخم البطين الأيسر Left ventricular hypertrophy .

ب - عوامل الخطر القابلة للتعديل Modifiable risk factors من المحتمل ان تزيد حدوث أمراض القلب Cardiovascular disease :

1- السمنة Obesity .

2- مرض داء السكري Diabetes mellitus .

3- ارتفاع الضغط Hypertension .

4- البروتين الدهني من النوع Lipoprotein (a) or Lp(a) .

5- ارتفاع ثلاثي اسايل كليسيرول Triglycerol .

6- قلة النشاط البدني Physical inactivity .

7- ارتفاع الهوموسيستاين High homocysteine .

8- ارتفاع بروتين سي الفعال العالي الحساسية High-sensitivity C reactive protein (hn-CRP).

9- الاجهاد Stress .

ت - عوامل الخطر غير القابلة للتعديل Non-modifiable risk factors:

1- العمر Age .

2- جنس الذكر Male gender .

3- تاريخ العائلة بأمراض القلب Cardiovascular disease

سؤال(4): في أي حالة او حالات يحصل ارتفاع في مستوى الكولسترول ؟

الجواب :

يحصل ارتفاع في مستوى في الحالات التالية :

1- مرض داء السكري **Diabetes mellitus** : نتيجة الزيادة في تجمع كميات كبيرة من جزيئات الاستايل كو انزايم أي Acetyl CoA وهي المادة الاساس في تصنيع الكولسترول .

2- **المتلازمة الكلوية Nephrotic syndrome** : الالبومين Albumin يطرح من خلال الادرار Urine والكلوبيولينات (البروتينات الدهنية lipoproteins متضمنة) تزداد كميكانيكية تعويضية Compensatory mechanism.

3- **اليرقان الانسدادي Obstructive jaundice** : افراز الكولسترول من خلال الصفراء يتوقف لذالك يزداد تركيز الكولسترول .

4- **ارتفاع البروتينات الدهنية العائليه Familial hyperlipoproteinemias**

5- النساء تملك مستوى للكولسترول اقل مما في الرجال، مما يعطي حماية ضد تصلب الشرايين .

6- مستوى الكولسترول يرتفع قليلا بعد عمر الاربعين عند الرجال Men، وبعد انقطاع الطمث Postmenopausal عند النساء Women .

زيادة مستوى الكولسترول في المصل Serum يكون مرتبط مع زيادة خطورة الموت بسبب مستوى الكولسترول يقلل 13٪ من مستوى معدل الوفيات Mortality بسبب أمراض القلب CAD وبينت الدراسات ايضا ان نقصان مستوى الكولسترول لا يقلل مستوى الكولسترول فقط بل يقلل من تجمع وحيدات الخلية Monocytes والخلايا الضامة Macrophages . مستوى الكولسترول يرتفع

قليلا بعد عمر الاربعين عند الرجال Men ،وبعد انقطاع الطمث Postmenopausal عند النساء Women .

برنامج تعليم الكولسترول الوطني national cholesterol education program في عام 1988 حدد ان ارتفاع كولسترول البروتينات الدهنية الواطئ الكثافة (Low density lipoproteins (LDL-cholesterol كعامل خطورة اولي لأمراض القلب Cardiovascular disease (CAD) .

سؤال(5): وضح قيم تراكيز الدهون (القليلة الخطورة) لتصلب الشرايين Atherosclerosis ؟

الجواب :

1- مستوى الكولسترول الكلي Total cholesterol اقل من 200 ملغرام لكل 100 مل .

2- مستوى كولسترول البروتينات الدهنية الواطئ الكثافة (المباشر) LDL-cholesterol اقل من 100 ملغرام لكل 100 مل .

3- مستوى البروتينات الدهنية العالية الكثافة (non-HDL-cholesterol) غير الحاوي على الكولسترول اقل من 130 ملغرام لكل 100 مل .ويجب ان يكون اكثر من 40 ملغرام لكل 100 مل في الذكور Males واكثر من 50 ملغرام لكل 100 مل في الاناث Females .

هذه القيم تختلف من شخص لأخر وكذلك تعتمد على وجود عوامل الخطورة الاخرى مثل داء السكر Diabetes mellitus ، السمنة Obesity ، ارتفاع الضغط Hypertension والتدخين Smoking

سؤال(6): ماذا يعني البروتينات الدهنية العالية الكثافة غير الحاوي على الكولسترول Non-HDL-cholesterol ؟

الجواب :

يتم حساب البروتينات الدهنية العالية الكثافة غير الحاوي على الكولسترول **Non-HDL-cholesterol** من خلال المعادلة التالية :

Non-HDL-cholesterol = LDL+ VLDL+ IDL + Lpa

ويمكن توضيح قيم الخطورة من خلال الجدول التالي :

الدهن	القيم		
البروتينات الدهنية العالية الكثافة غير الحاوي على الكولسترول Non-HDL-cholesterol	اقل من 130 ملغرام / 100 مل	100 - 130 ملغرام / 100 مل	جدا عالي الخطورة Very little risk
	اقل من 160 ملغرام / 100 مل	130 - 160 ملغرام / 100 مل	الحد الفاصل للخطر Borderline risk
	اقل من 190 ملغرام / 100 مل	160 - 190 ملغرام / 100 مل	عالي الخطورة High risk
	اكثر من 190 ملغرام / 100 مل	- - - -	جدا عالي الخطورة Very high risk

طريقة اخرى للتعبير عن درجات الخطورة

درجة الخطورة	HDL-C	Non-HDL-C
درجة الخطورة الاولى Risk grade 1	اقل من 160 ملغرام / 100 مل	اقل من 190 ملغرام / 100 مل
درجة الخطورة الثانية Risk grade 2	اقل من 130 ملغرام / 100 مل	اقل من 160 ملغرام / 100 مل
درجة الخطورة الثالثة Risk grade 3	اقل من 100 ملغرام / 100 مل	اقل من 130 ملغرام / 100 مل

سؤال(7): وضح قيم الدهون لعوامل الخطر Risk factors **لأمراض القلب** Cardiovascular disease ؟

الجواب :

تراكيز الدهون موضحة بالجدول التالي :

الدهون Lipids	مستوى مرغوب فيه (قليل الخطورة)	الحد الفاصل للخطر Borderline risk	عالي الخطورة High risk
الكولسترول الكلي Total cholesterol	اقل من 200 ملغرام / 100 مل	200 - 240 ملغرام / 100 مل	اكثر من 240 ملغرام / 100 مل
كولسترول البروتينات الدهنية الواطىء الكثافة LDL-cholesterol	اقل من 130 ملغرام / 100 مل	130 - 160 ملغرام / 100 مل	اكثر من 160 ملغرام / 100 مل
كولسترول البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL-cholesterol	اكثر من 60 ملغرام / 100 مل	35 - 60 ملغرام / 100 مل	اقل من 35 ملغرام / 100 مل
ثلاثي اسايل كليسيرول Triglycerol	اقل من 150 ملغرام / 100 مل	200 - 400 ملغرام / 100 مل	اكثر من 400 ملغرام / 100 مل
Non-HDL-cholesterol			اكثر من 160 ملغرام / 100 مل
نسبة الكولسترول الكلي/ HDL			اكثر من 3.5
نسبة HDL/ LDL			اكثر من 2.5
نسبة Apo-B:A-1	0.4		1.4
Lp(a)	14 -30 ملغرام / 100مل	اقل من 30 ملغرام / 100 مل	اكثر من 30 ملغرام / 100 مل

سؤال(8): ماهي سياسة Policy العلاج في المرضى الذين يعانون من مخاطر عالية في أمراض القلب Cardiovascular disease نتيجة الدهون ؟

الجواب :

1- تقليل مستوى كولسترول البروتينات الدهنية الواطئ الكثافة LDL-C لأقل من 130 ملغرام لكل 100 مل في اغلب الحالات .

2- في مرضى أمراض القلب Cardiovascular disease الغرض من العلاج تقليل مستوى LDL الى اقل من 100 ملغرام لكل 100 مل .وبشكل عام تقليل مستوى LDL-C بنسبة واحد ملي مول / لتر يختزل امراض القلب بنسبة 25 ٪ .

3- تقليل مستوى الكولسترول الكلي Total cholesterol اقل من 180 ملغرام لكل 100 مل

4- المحافظة على مستوى البروتينات الدهنية العالية الكثافة -HDL cholesterol بتراكيز اعلى من 25 ملغرام لكل 100 مل .

5- تجنب تناول الاغذية الحاوية على كاربوهيدرات غنية بالسكروز Sucrose وخاصة في مرضى ارتفاع الكولسترول في الدم Hypercholesterolemia ،لان السكروز يزيد من مستوى الكولسترول في البلازما .

6- ممارسة التمارين الرياضية Exercise بانتظام Regular وبشكل معتدل Moderate (30 دقيقة باليوم) ،يقلل من مستوى البروتين الدهني الواطئ الكثافة LDL (الدهن السيء) ويرفع من مستوى البروتين الدهني العالي الكثافة HDL (الدهن الجيد) في الدم ،ويقلل من السمنة Obesity .

سؤال(9): ماهي الادوية التي تستخدم في تخفيض الدهون في الدم Hypolipidemic drugs ؟

الجواب:

1- ادوية مشتقات الاستاتين Statins derivatives (مثل اتارفوستاتين Atarvostatin والسيمفوستاتين Simvostatin من الادوية الشعبية المتداولة من مثبطات انزيم HMG-CoA reductase (الانزيم المنضم في تصنيع الكولسترول داخل الجسم) ،وبذلك تقلل من مستوى الكولسترول في الدم ويقلل من حدوث امراض القلب . تأثير ادوية مشتقات الاستاتين المتوقعة Expeted انها تقلل من مستوى البروتين الدهني الواطئ الكثافة LDL بنسبة 35٪ (الدهن السيء) وتزيد من مستوى البروتين الدهني العالي الكثافة HDL بنسبة 10٪ (الدهن الجيد) .

2- الراتنجات المرتبطة بالحوامض الصفراء Bile acid binding resins (مثل كولستي رامين Cholestyramine وكولستي بول Cholestypol) تقلل من امتصاص الحوامض الصفراء ، ولذلك عند عدم عودة الاملاح الصفراء الى الكبد يتم سحب الكولسترول من الدم (تساهم في تقليل نسبة الكولسترول في الدم). تأثيرات الراتنجات المرتبطة بالحوامض الصفراء (كولستي رامين Cholestyramine) انها تقلل من مستوى البروتين الدهني الواطئ الكثافة LDL بنسبة 20٪

3- دواء البروبيكول Probucol : يقلل من مستوى الكولسترول بالدم من خلال انه يزيد من معدل هدم Catabolism البروتين الدهني الواطئ الكثافة LDL ويمنع تجمعها في جدار الشرايين Arterial walls ،يزيد من تحول الكولسترول الى الاحماض الصفراء فيقلل

من مستوى الكولسترول في الدم ، كذلك ان البروبيكول من المحتمل انه يثبط تصنيع الكولسترول وتأخير Delay امتصاص الكولسترول . البروبيكول هو أحد مضادات الأكسدة Antioxidant القوية التي تمنع أكسدة الكولسترول فيLDL ، وهذا يؤدي إلى إبطاء تشكيل خلايا رغوية Foam cells ، التي تسهم في تكوين لويحات تصلب الشرايين Atherosclerotic plaques.

4- فيتامين حامض النايكوتينك Nicotinic acid vitamin او النايسين Niacin :يثبط تحلل الدهون ومستوى البروتين الدهني الواطئ الكثافة جدا VLDL يقل ، يقلل من مستوى الكولسترول في الدم (LDL) وثلاثي اسايل كليسيرول Triacylglycerol ويقلل من مستويات البروتين الدهني من نوع (a) Lp ويزيد من مستوى البروتين الدهني العالي الكثافة HDL (الدهن الجيد).

5- دواء ازيتامب Ezetimibe يستخدم لتقليل امتصاص مستوى الكولسترول من الامعاء اثناء تكون مزيج الحويصلات Mixed micelle (من المثبطات الانتقائية لامتصاص)

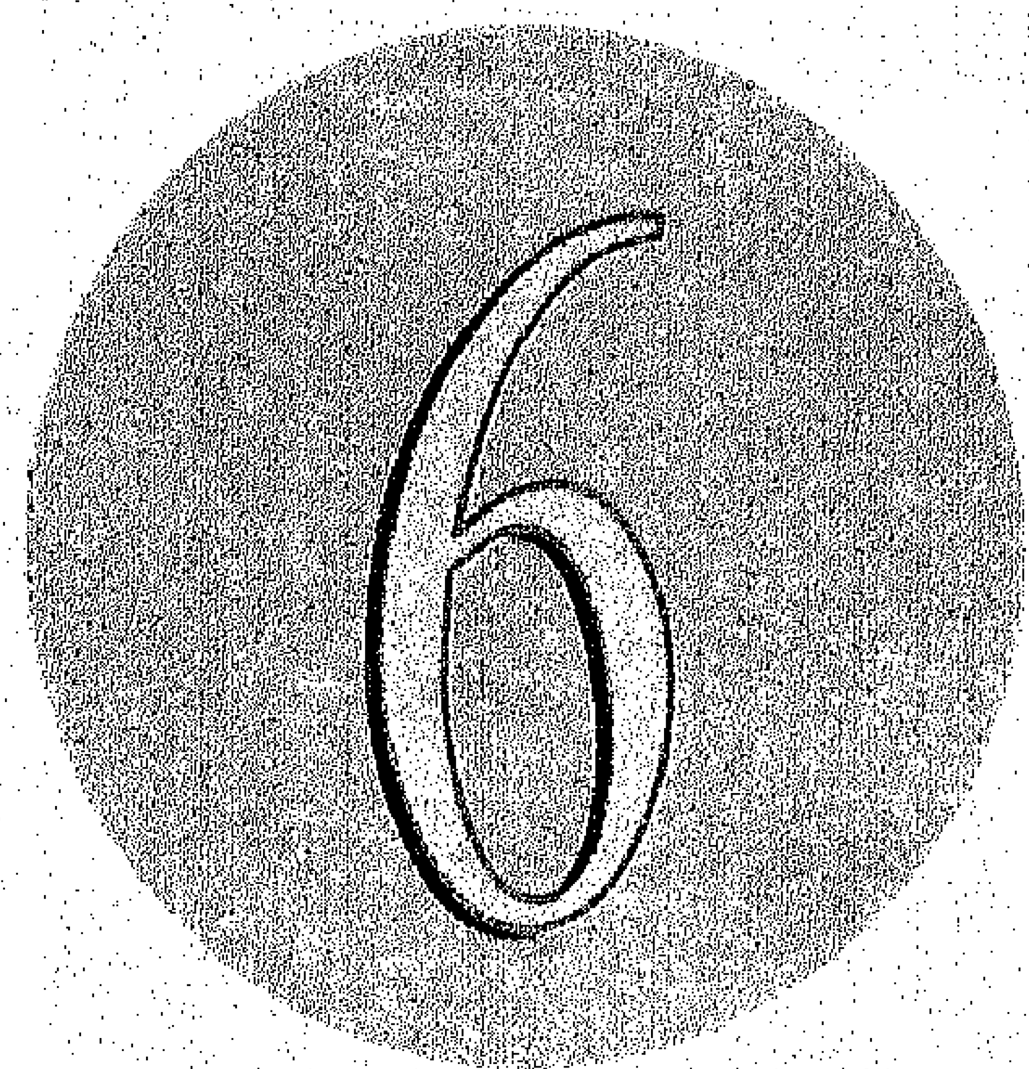
سؤال(10): ماهي المنتجات النباتية التي تستخدم في تخفيض الدهون في الدم ؟

الجواب :

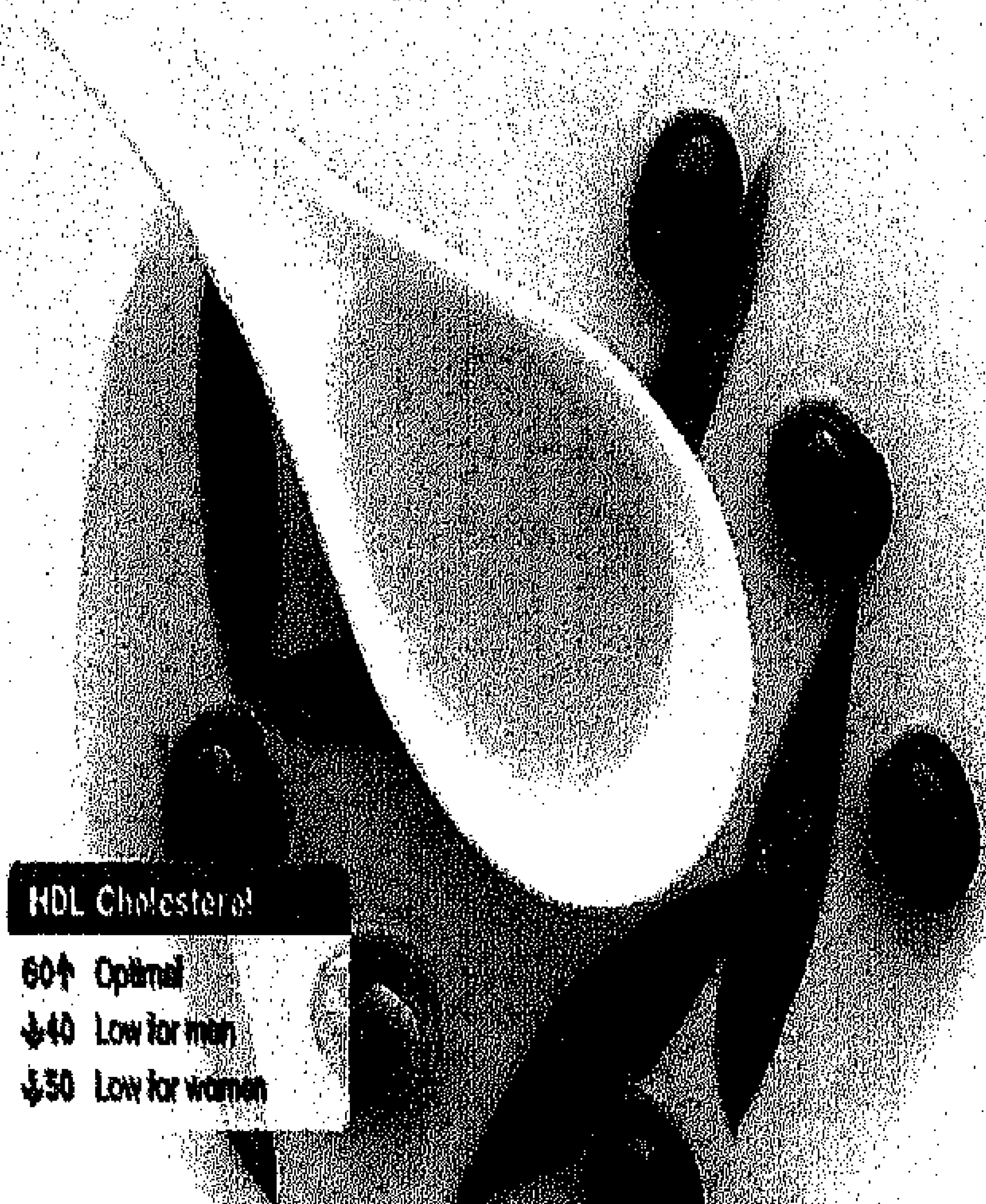
1- الياف النباتات Plant fibers تقلل من كولسترول الدم .
2- البقوليات Legumes تقلل الكولسترول حتى وان احتوى الغذاء على نسبة عالية من الدهون .
3- البصل والثوم Onion and garlic تقلل من مستوى الكولسترول وثلاثي اسايل الكليسيرول في المصل .
4- التوت المجفف Dried berries له تأثير خافض للدهون .

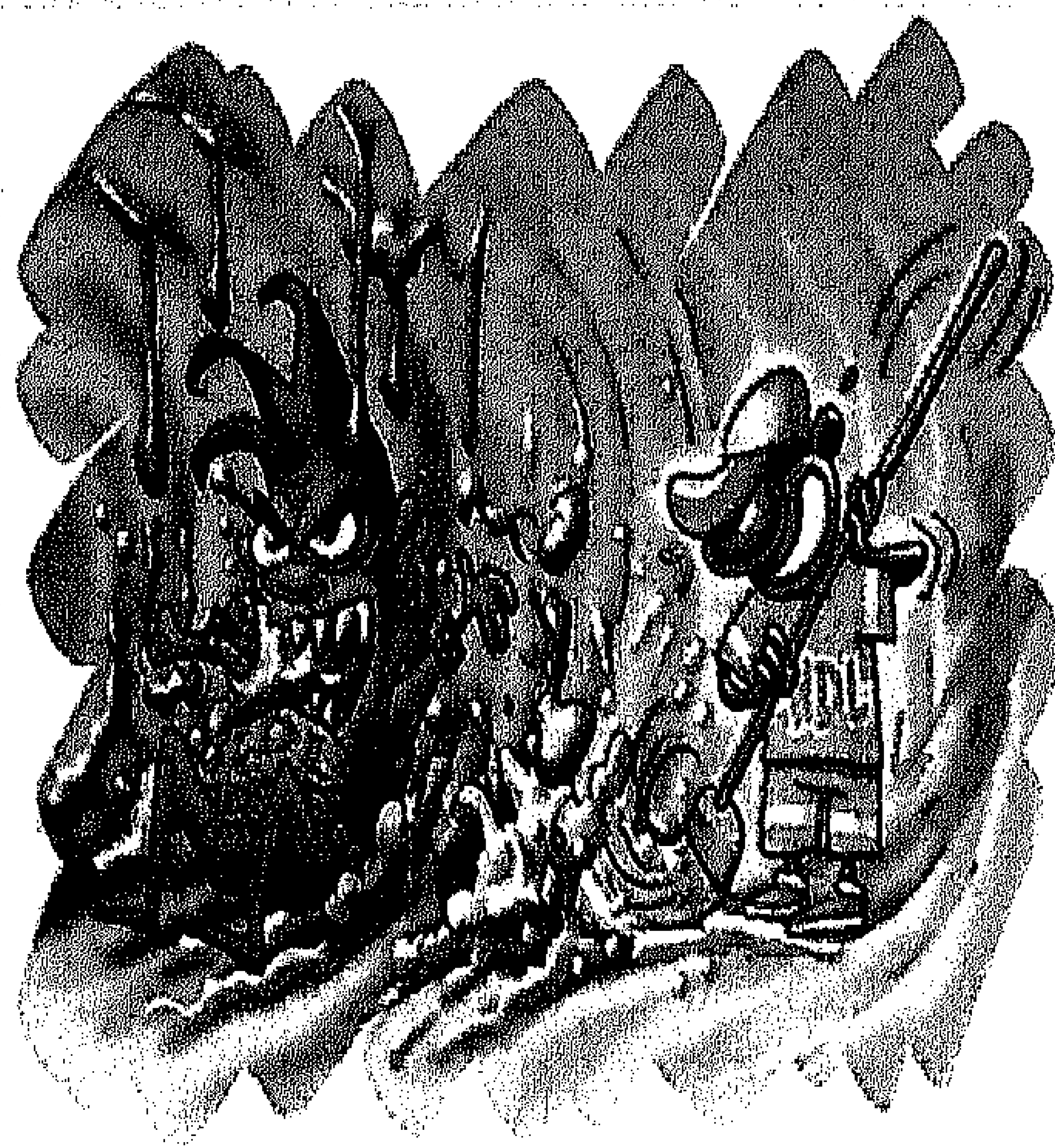
5- السعدة المستديرCyperus rotundus يقلل الدهون ،فعالية الايض مثبتة.

6- التوابلspices ،الفلافونايدات Flavinoids، الخمر الاحمر Red wine: مضادات لأكسدة طبيعية تمنع التحوير لأكسدة ال LDL.



الفصل السادس
اكسدة الأحماض الدهنية
Oxidation of fatty acids





الكيمياء الحياتية
(الدهون)

الفصل السادس

اكسدة الأحماض الدهنية

Oxidation of fatty acids

اكسدة الاحماض الدهنية في الخلايا لإنتاج الطاقة او انتاج مركبات اخرى

سؤال(1): اذكر مصادر الأحماض الدهنية التي تتعرض الى الاكسدة؟

الجواب :

أ - مصدر خارجي ويتضمن :

1- الحوامض الدهنية القصيرة السلسة Short chain fatty acid (2 - 6 ذرات كاربون الموجودة في الحليب Milk ، الزبد Butter والاجبان Chees) والحوامض الدهنية المتوسطة السلسلة Medium chain fatty acid (8 -14 ذرة كاربون الموجودة في زيت جوز الهند Coconut oil وحليب الامهات Mother's milk) ، تمتص من قبل الامعاء بشكل سريع ويفضل امتصاص الحوامض الدهنية القصيرة السلسة اكثر من الطويلة السلسلة ، لا يحتاج كلا النوعين الى اعادة استرة Re-esterfication مرة ثانية بعد عملية الامتصاص من قبل خلايا الامعاء الطلائية ، لذلك تدخل مباشرة الى الاوعية الدموية وبعدها الى الوريد البابي Portal vein لتنتقل الى الكبد مباشرة ليتم اكسدتها وتحولها الى طاقة.

2- الحوامض الدهنية الطويلة السلسلة Long chain fatty acid (اكثر من 14ذرة كاربون) تمتص من فبل اللمف Lymph ولا تدخل مباشرة الى الدم وانما يعاد استرتها Re-esterfication لترتبط مع الكليسيرول الاحادي الاسايل Monoacylglycerol ليتم

تكون الثنائي والثلاثي كليسيرول التي تنتقل الى الخلايا الدهنية عن طريق البروتين الدهني Lipoprotein الكايلومايكرونات Chylomicrons .

ب -مصدر داخلي ويتضمن :

1- الاحماض الدهنية الموجودة في داخل الخلايا (بشكل ثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol التي تتحطم بواسطة انزيم الهرمون سنستيف لايبيس Hormone sensitive lipase) والتي تتصل مع بروتين رابط خاص داخل الخلية ،ثم بدورها تتأكسد في داخل الخلايا او تنتقل الى مجرى الدم .

2- الاحماض الدهنية الطويلة السلسلة الموجودة في مجرى الدم تكون غير ذائبة في الماء لذلك تكون مرتبطة بشكل معقد مع بروتين الالبومين Albumin لتنتقل الى الخلايا التي تحتاج الى طاقة.

3- الاحماض الدهنية التي يتم تصنيعها من قبل الكبد Liver (تتحول الى البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة وتنتقل الى الخلايا) ،الأنسجة الدهنية Adipose tissue (من خلال عملية تحطم الدهون) الكلية Kidney ،الدماغ ,Brainغدة الرضاعة للثديات Lactating mammary gland ،والرئتين Lungs .

سؤال(2):ما مقدار الطاقة التي تنتج من اكسدة الاحماض الدهنية وما هي انواع الاكسدة التي تتعرض لها الأحماض الدهنية لإنتاج الطاقة؟ واين تحدث الاكسدة ؟

الجواب :

حوالي 90٪ من الطاقة يتم الحصول عليها من اكسدة بيتا الدهون (الاحماض الدهنية) وتحصل اكسدة الاحماض الدهنية Saturated fatty acids من خلال :

1- اكسدة بيتا للأحماض الدهنية β-oxidation of fatty acid (الاكثر شيوعا) ذات العدد الزوجي او الفردي.

2- اكسدة الفا للأحماض الدهنية α-oxidation of fatty acid (لا تعطي طاقة).

3- اكسدة اوميكا للأحماض الدهنية ω-oxidation of fatty acid .

- اكسدة الاحماض الدهنية الاقل من 23 ذرة كاربون تحدث في المايتوكوندريا .
- اكسدة الاحماض الدهنية الاكثر من 22 ذرة كاربون تحدث في البيروكسيسومات Peroxisomes كأكسدة اولية وتنتهي عند تكوين اوكتانويل كوانزايم أي Octanoyl CoA ، ثم تحصل الاكسدة في المايتوكوندريا حيث لا يمكن التفاعل معها في المايتوكوندريا بسبب طول سلسلة الاحماض الدهنية.
- اما اكسدة الاحماض الدهنية غير المشبع فتحصل من خلال تحوير لأكسدة بيتا .

اكسدة بيتا للأحماض الدهنية المشبعة

β-oxidation of saturated fatty acid

سؤال(3): لماذا تسمى اكسدة بيتا للأحماض الدهنية المشبعة β-oxidation of fatty acid؟

الجواب :

1- تسمى اكسدة بيتا لان الاكسدة تحصل على ذرة كاربون بيتا (ذرة الكاربون الثانية ،بعد مجموعة الكاربوكسيل $RCH_2CH_2CH_2COOH$) .

2- تسمى اكسدة لان الاحماض الدهنية تعاني اكسدة بواسطة ال FAD ,NAD^+.

3- يحصل خلال العملية تقطيع 2 ذرة كاربون بشكل استايل كوانزايم أي Acetyl CoA خلال كل دورة اكسدة ،يعني الحامض الدهني المكون من 16 ذرة كاربون يعطي 8 استايل كوانزايم أي Acetyl CoA كناتج نهائي . بينما الحامض الدهني المكون من 17 ذرة كاربون يعطي 7 استايل كوانزايم أي Acetyl CoA وثلاثة ذرات كاربون بشكل بروبايونيل كوانزايم أي Propionyl CoA كناتج نهائي وهكذا.

4- العالم فري كنوب Fray Knoop اول من وضح عملية الاكسدة في الانسجة عام 1904 .

5- تحصل عملية الاكسدة في مايتوكوندريا الخلايا لتعطي الطاقة، لذلك تسمى بيوت الطاقة.

سؤال(4):عدد فقط خطوات اكسدة بيتا للأحماض الدهنية β-oxidation of fatty acid؟

الجواب :

اولا :الاحماض الدهنية ذات العدد الزوجي لذرات الكاربون

Even carbon atoms

1- خطوة تنشيط الحامض الدهني في السايتوبلازم ليتحول الى الفاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA (الخطوة الصفرية)

2- خطوة انتقال الفاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا .

3- خطوة الاكسدة بواسطة ال FAD ليتحول الى FADH .

4- خطوة اضافة جزيئة الماء Hydration .

5- خطوة الاكسدة بواسطة ال NAD^+ لتتحول الى $NADH+H^+$.

6- خطوة قطع 2 ذرة كاربون من المركب الاصلي على شكل استايل كوانزايم أي Acetyl CoA .

7- اعادة الخطوات 6,5,4,3 حتى تتم الاكسدة الكلية للحامض الدهني .

ثانيا : الاحماض الدهنية ذات العدد الفردي لذرات الكاربون

Odd carbon atoms

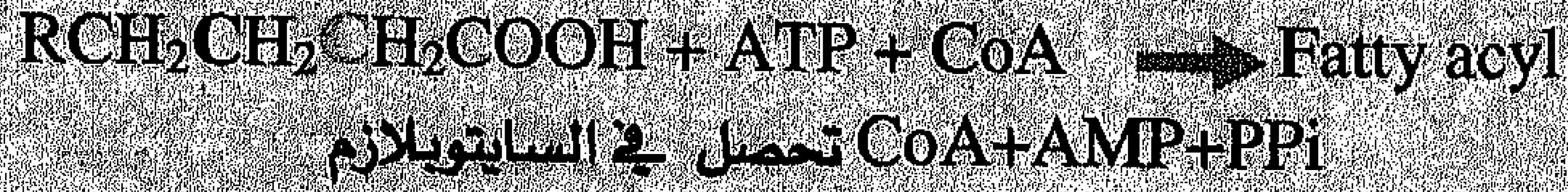
1- تحصل نفس الخطوات التي تحصل في الاحماض الدهنية التي تملك عدد ذرات كاربون زوجي ما عدى انه يتكون في الخطوة الاخيرة ثلاثة ذرات كاربون على شكل بروبانيل كوانزيم اي Propionyl CoA بدلا من استايل كوانزايم أي Acetyl CoA .

2- يتأكسد مركب بروبانيل كوانزيم اي Propionyl CoA الى السكسنايل كوانزايم أي Succinyl CoA ليدخل الى دورة كريبس .

سؤال(5): اشرح خطوة تنشيط الاحماض الدهنية في السايتوبلازم؟

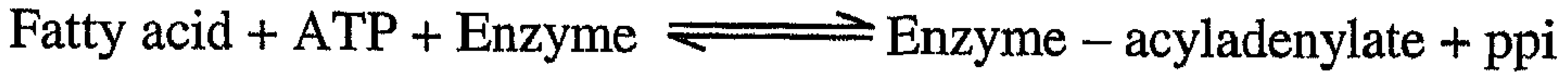
الجواب :

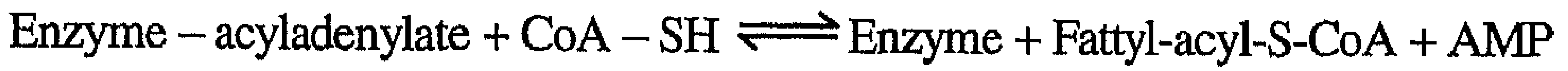
1 - تحصل خطوة تنشيط الاحماض الدهنية في السايتوبلازم ، حيث يتم ارتباط الحامض الدهني (RCOOH) مع الكوانزايم أي CoA (او يكتب بشكل CoA-SH لاحتوائه على مجموعة الثايول SH الموجودة في البيتا مريكابتو ايثانول امين Beta-mercaptoethanolamine احد مكوناته الاربعة) من خلال وجود الطاقة بشكل ATP لتتحول الى AMP+PPi (خسارة طاقة بشكل 2 ATP)،ونتيجة الارتباط يتكون الفاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA (حامض دهني منشط).


$RCH_2CH_2CH_2COOH + ATP + CoA \rightarrow$ Fatty acyl CoA+AMP+PPi تحصل في السايتوبلازم

2 - التفاعل يحصل من خلال وجود انزيم acyl-CoA synthetases او يسمى fatty acid thiokinases .

3 - يحصل التفاعل من خلال :


Fatty acid + ATP + Enzyme $\rightleftharpoons$ Enzyme – acyladenylate + ppi


Enzyme – acyladenylate + CoA – SH $\rightleftharpoons$ Enzyme + Fattyl-acyl-S-CoA + AMP

سؤال(6): كيف يتم انتقال الحامض الدهني من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا في اكسدة بيتا للأحماض الدهنية ؟

الجواب :

1- الحوامض الدهنية ذات السلسلة القليلة والمتوسطة تستطيع الانتقال من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا بحرية من خلال الغشاء ، لذلك تتأكسد بسهولة ولا تحتاج الى تنشيط.

2- الحوامض الدهنية ذات السلسلة الطويلة (غير قطبية) لا تستطيع الانتقال من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا بحرية من خلال غشاء المايتوكوندريا (قطبي) لذلك تتنشط في السايتوبلازم ثم تحتاج الى ناقل خاص يسمى الكارنتين (قطبي) Carnitine $[(CH_3)_3N+CH_2CHOHCH_2COOH]$.

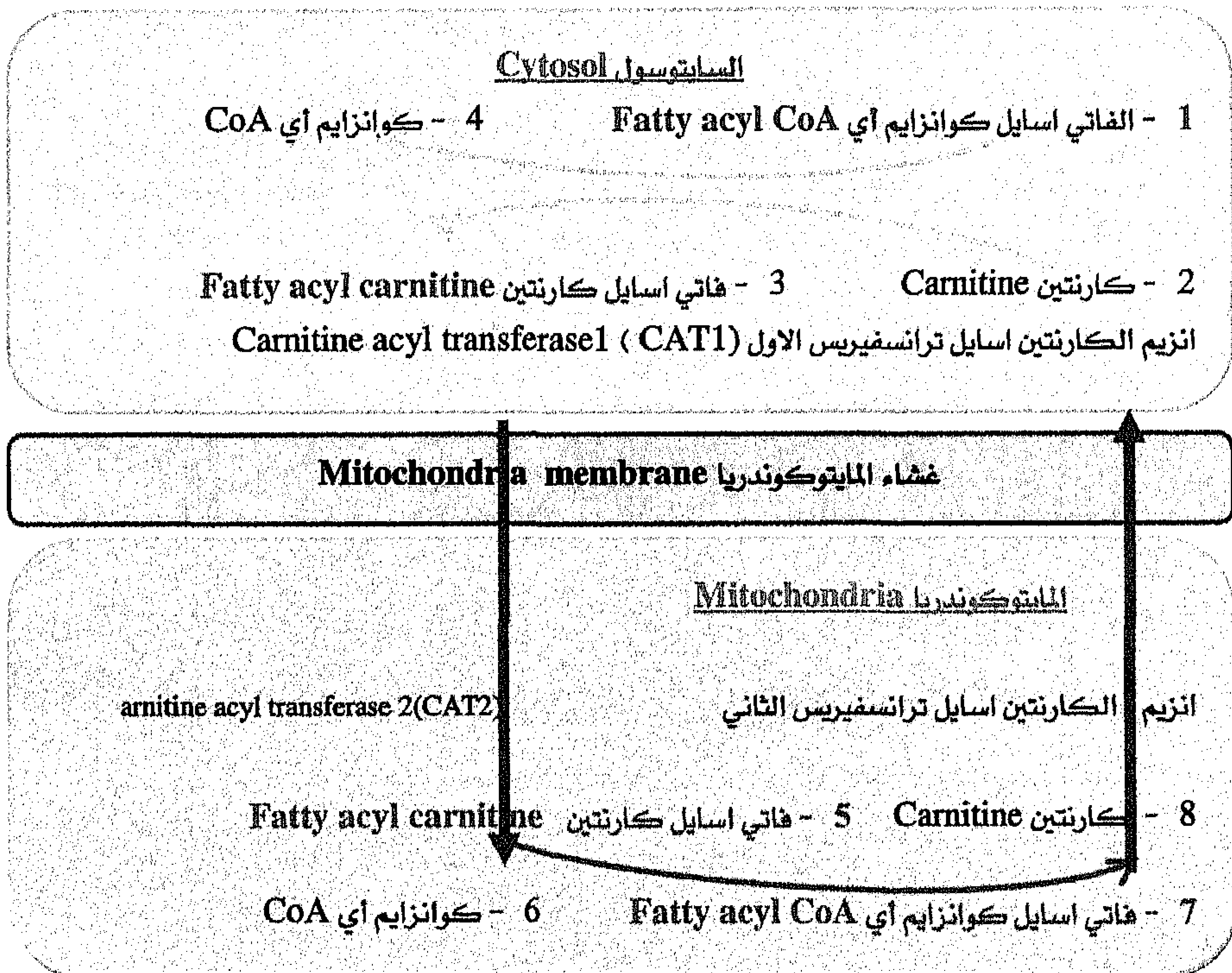
3- وتتضمن عملية الانتقال :ارتباط الحامض الدهني المنشط المتمثل بشكل فاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA مع الكارنتين Carnitine في السايتوبلازم ليتكون فاتي اسايل كارنتين Fatty acyl carnitine و كوانزايم أي CoA بواسطة انزيم الكارنتين اسايل ترانسفيريس الاول Carnitine acyl transferase 1(CAT1) يحصل انتقال مجموعة الفاتي

اسايل الى مجموعة الهيدروكسيل الموجودة في الكارنتين) التفاعل يحصل على الجانب السايتوسولي لغشاء المايتوكوندريا الداخلي.

4- يدخل مركب فاتي اسايل كارنتين Fatty acyl carnitine الى المايتوكوندريا بواسطة انزيم الترانسلوكيس Translocase والكارنتين اسايل ترانسفيريس الثاني)Carnitine acyl transferase 2(CAT2) يحول الفاتي اسايل كارنتين Fatty acyl carnitine الى الفاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA و الكارنتين Carnitine).

5- الخطوة المحددة لاكسدة بيتا هي تكوين اسايل كارنتين acyl carnitine. وانزيم الكارنتين اسايل ترانسفيريس الاول (CAT1) يثبط بواسطة المالونية كوانزايم أي Maloyl CoA .

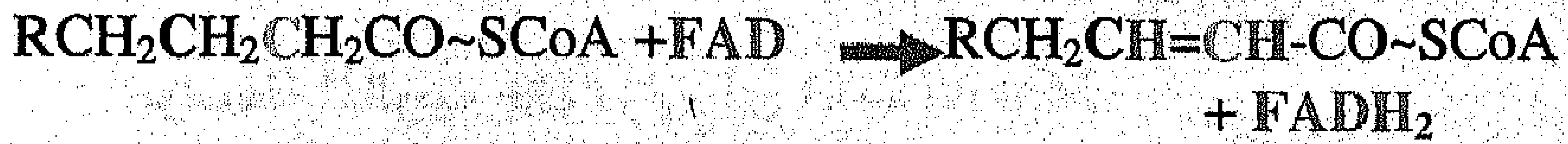
6- يتم اعادة الكارنتين الى السايتوبلازم مرة ثانية لتتكرر العملية كما موضح بالمخطط :



سؤال(7):اشرح خطوات اكسدة بيتا للأحماض الدهنية β-oxidation of fatty acid **في المايتوكوندريا ؟**

الجواب :

الخطوة الاولى : يتم اكسدة الفاتي اسايل كو انزايم أي Fatty acyl CoA بواسطة ال FAD حيث يستقبل ذرات الهيدروجين ليتحول الى $FADH_2$ بوجود انزيم الاسايل كوانزايم أي ديهايدروجينيس Acyl CoA dehydrogenase ليعطي مركب جديد يسمى الفا - بيتا فاتي اسايل كو انزايم أي الغير المشبع α-β-unsaturated fatty acyl CoA .



$$RCH_2CH_2CH_2CO\sim SCoA + FAD \rightarrow RCH_2CH{=}CH\text{-}CO\sim SCoA + FADH_2$$

نلاحظ من ناتج المعادلة يتم سحب ذرتين هيدروجين بشكل $FADH_2$ من ذرة الكاربون بيتا والذرة المجاورة لها لتتكون الاصرة المزدوجة .

الخطوة الثانية : يتم اضافة جزيئة ماء الى الفا - بيتا فاتي اسايل كو انزايم أي الغير المشبع α-β-unsaturated fatty acyl CoA بوجود انزيم اينويل كوانزايم أي هايدريتيس Enoyl CoA hydratase ليعطي مركب جديد يسمى بيتا هيدروكسي فاتي اسايل كوانزايم أي β-hydroxy fatty acyl CoA .



$$RCH_2CH{=}CH\text{-}CO\sim SCoA + H_2O \rightarrow RCH_2CHOHCH_2CO\sim SCoA$$

نلاحظ من ناتج المعادلة يتم اضافة جزيئة الماء على ذرة الكاربون بيتا والمجاورة لها.

الخطوة الثالثة: تحصل عملية اكسدة الى البيتا هيدروكسي فاتي اسايل كوانزايم أي β-hydroxy fatty acyl CoA ليعطي مركب جديد يسمى بيتا كيتو فاتي اسايل كوانزايم أي β-keto fatty acyl CoA

بوجـود ال NAD^+ متحـولا الى $NADH+H^+$ وانـزيم بيتـا هيدروكسـي فـاتي اسـايل كـوانزايم أي ديهايـدروجينيس β-hydroxy fatty acyl CoA dehydrogenase .

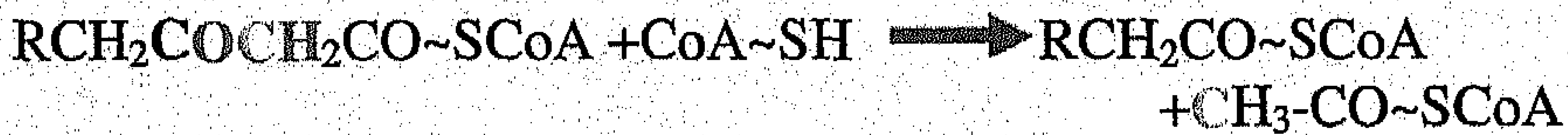


$$RCH_2CHOHCH_2CO\sim SCoA + NAD \rightarrow RCH_2COCH_2CO\sim SCoA + NADH + H^+$$

نلاحظ من ناتج المعادلة يتم سحب ذرتين هيدروجين بشكل $NADH + H^+$ من ذرة الكاربون بيتا والذرة المجاورة.

الخطة الرابعة : يعاني مركب بيتا كيتو فاتي اسايل كوانزايم أي β-keto fatty acyl CoA عملية قطع ذرتين كاربون من جهة مجموعة الكاربوكسيل للحامض الدهني بشكل استايل كوانزايم أي Acetyl CoA من خلال وجود انزيم الثايوليس Thiolase والكوانزايم أي CoA الناتج من خلال العملية استايل CoA وحامض دهني ناقص ذرتين كاربون بشكل فاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA .

يحصل القطع عند ذرة الكاربون بيتا وبشكل استايل كوانزايم أي Acetyl CoA.



$$RCH_2COCH_2CO\sim SCoA + CoA\sim SH \rightarrow RCH_2CO\sim SCoA + CH_3\text{-}CO\sim SCoA$$

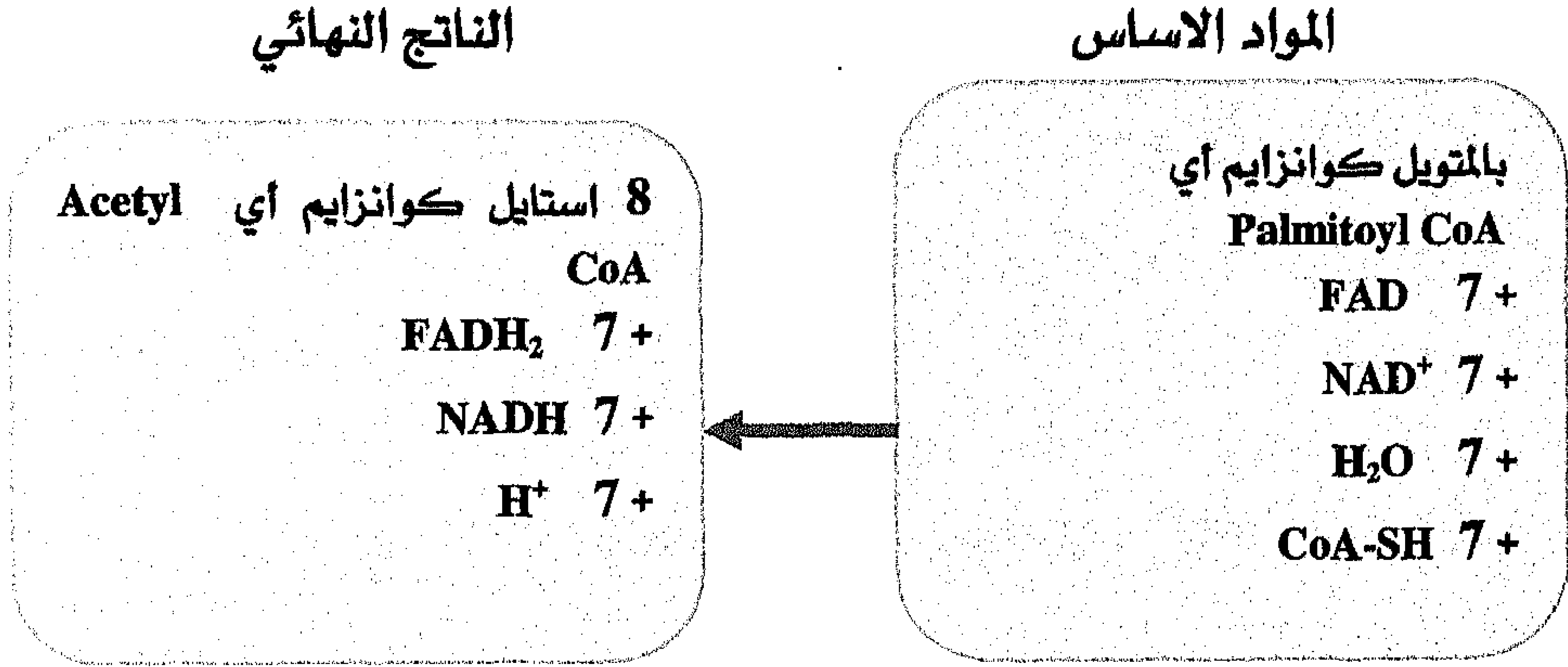
الخطوة الخامسة : مركب الفاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA المتكون من الخطوة الرابعة يعاني اكسدة اخرى وتتكرر الخطوات 4,3,2,1 وفي كل دورة يتكون استايل CoA وحامض دهني ناقص ذرتين كاربون بشكل فاتي اسايل كوانزايم أي Fatty acyl CoA، الا ان تنتهي الاكسدة بشكل كامل للمركب.



$RCH_2CO\sim SCoA$ ← تكرار الخطوات 1,2,3,4 ← انتهاء الاكسدة بشكل كامل

سؤال(8): وضح ملخص اكسدة بيتا لجزيئة واحدة من حامض البالمتيك من حيث المواد الاساس والنواتج ؟

الجواب :



سؤال(9): احسب مقدار الطاقة الناتجة من اكسدة بيتا لجزيئة واحدة من حامض البالمتيك Palmitic acid ؟

الجواب :

1- حامض البالمتيك يتكون من 16ذرة كاربون ، يحتاج الى 7 دورات لإتمام عملية الاكسدة ولذلك يكون الناتج النهائي 8 جزيئات من الاستايل كوانزايم أي وان كل جزيئة واحدة من الاستايل كوانزايم أي تعطي 10 جزيئة من الطاقة بشكل ATP عندما تتأكسد بشكل كلي في دورة كريبس .

2- خلال عملية الاكسدة الكلية يتكون 7 جزيئات من $FADH_2$، وان كل جزيئة واحدة من ال $FADH_2$ تعطي 1.5 جزيئة من الطاقة بشكل ATP عندما تتأكسد في سلسلة نقل الالكترونات.

3- يتكون 7 جزيئات من NADH خلال عملية الاكسدة الكلية لحامض البالمتيك ،وان كل جزيئة واحدة من الNADH تعطي 2.5 جزيئة من الطاقة بشكل ATP عندما تتأكسد في سلسلة نقل الالكترونات.

8 استايل كوانزايم أي Acetyl CoA ×10 ATP = 80 ATP
+ 7 $FADH_2$ ×1.5 ATP = 10.5 ATP
+ 7 NADH ×2.5 ATP = 17.5 ATP
الناتج الكلي = 108 ATP
الناتج الصافي للطاقة = 108 - 2 (استهلكت في خطوة التنشيط) = 106 ATP

سؤال(10): كيف يتم تنظيم اكسدة بيتا للأحماض الدهنية؟

الجواب :

1- توفر الاحماض الدهنية في السايتوسول ومستوى الاحماض ينضم بواسطة نسبة هرمون الكلوكون الى الانسولين Glucagon / Insulin Ratio ،حيث ان هرمون الكلوكون يزيد من مستوى الاحماض الدهنية وهرمون الانسولين عكس ذلك.

2- انزيم CAT-1 ينظم دخول الاحماض الدهنية الحرة الى داخل المايتوكوندريا.

3- المالونيل كوانزايم أي Malonyl CoA يثبط فعالية انزيم CAT-1 .

4- عملية تصنيع الاحماض الدهنية تثبط عملية الاكسدة .

اكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة Oxidation of unsaturated fatty acids

سؤال (11):اشرح خطوات اكسدة بيتا للأحماض الدهنية غير المشبعة ؟

الجواب :

1- تحصل من خلال تحوير في اكسدة بيتا التي تحصل الى الاحماض الدهنية المشبعة .

2- اغلب تفاعلات اكسدة بيتا للأحماض الدهنية المشبعة موجودة لأكسدة الاحماض الدهنية غير المشبعة .

3- وجود انزيمين اضافيين هما الايزومريس Isomerase وانزيم الردكتيس Reductase المتطلبة لحركة الاصرة المزدوجة الى ذرة الكاربون الثانية والثالثة .

سؤال(12): من يعطي طاقة اكثر الاحماض الدهنية المشبعة ام غير المشبعة ولماذا؟ معطيا مثالا لذلك ؟

الجواب :

الاحماض الدهنية الغير المشبعة تعطي طاقة اقل من الاحماض الدهنية المشبعة بمقدار 1.5 من ال ATP لكل اصرة مزدوجة بسبب عدم حصول الخطوة الاولى ال Dehydrogenation خطوة سحب ذرتين هيدروجين بشكل $FADH_2$ والتي تحصل في اكسدة بيتا للأحماض الدهنية المشبعة .مثلا حامض الاوليك Oleic acid (18 ذرة كاربون) يحتوي على اصرة مزدوجة واحدة بين ذرة الكاربون التاسعة والعاشرة معطيا طاقة كلية مقدارها ATP 118.5 ، مقارنتا مع حامض الاستيرك Stearic acid (18 ذرة كاربون) الذي يعطي ATP 120 (حسب المصادر الحديثة).

سؤال(13): وضح خطوات اكسدة حامض الاوليك Oleic acid (**حامض دهني غير مشبع**)؟

الجواب :

1- يحتوي على 18 ذرة كاربون ويحتوي على اصرة مزدوجة بين ذرة الكاربون التاسعة والعاشرة .

2- يتحول حامض الاوليك Oleic acid الى الاوليل كوانزايم اي Oleyl CoA .

3- يتحول الاوليل كوانزايم اي Oleyl CoA الى الاينويل كوانزايم اي Enoyl CoA من خلال ثلاثة دورات من اكسدة بيتا ليعطي ثلاثة جزيئات من الاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA.

4- يتحول الاينويل كوانزايم اي Enoyl CoA(الاصرة المزدوجة بين ذرة الكاربون الثالثة والرابعة) الى الاينويل كوانزايم اي Enoyl CoA (الاصرة المزدوجة بين ذرة الكاربون الثانية والثالثة).

5- حصول خمسة دورات من اكسدة بيتا ليعطي ستة جزيئات من الاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA.

اكسدة الف للأحماض الدهنية المشبعة α-oxidation of saturated fatty acid

سؤال(14): تكلم عن اكسدة الفا للأحماض الدهنية α-oxidation of fatty acid **؟ ما فائدتها ؟**

الجواب :

1- في اكسدة الفا للأحماض الدهنية يحصل ازالة ذرة كاربون واحدة بشكل ثاني اوكسيد الكاربون .

2- لا تحتاج الى تنشيط في البداية .

3- لا تتكون طاقة بشكل ال ATP .

4- اهمية اكسدة الفا في تكوين احماض دهنية حاوية على مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون الفا مثل حامض السيريبرونك Cerebronic acid الموجود في السيريبروسايدات Cerebrosides .

سؤال(15): اذكر خطوات اكسدة الفا للأحماض الدهنية α-oxidation of fatty acid **؟**

الجواب :

1- تتحول الاحماض الدهنية الى الاحماض الدهنية الحاوية على مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون الفا بوجود انزيم الفا هايروكسيليس α-hydroxylase ، الحديد Fe^{++} وفيتامين سي Vitamin C .

2- تتحول الاحماض الدهنية الحاوية على مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون الفا الى احماض دهنية حاوية على عدد ذرات كاربون فردي.
3- الاحماض الدهنية الحاوية على عدد ذرات كاربون فردي تعاني اكسدة بيتا لتعطي البروبايونيل كوانزايم اي Propionyl CoA) ليتحول الى السكسنايل كوانزايم اي CoA Succinyl) والاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA .

اكسدة اوميكا للأحماض الدهنية المشبعة ω-oxidation of saturated fatty acid

سؤال(16): تكلم عن اكسدة اوميكا للأحماض الدهنية ω-oxidation of fatty acid **؟ ما فائدتها ؟**

الجواب :

1- تحصل في المايتوكوندريا وتتضمن اضافة هيدروكسيل بواسطة الاكسدة على ذرة الكاربون اوميكا .
2- اهميتها في تكوين احماض دهنية قصيرة السلسلة حاوية على مجموعتين من الكاربوكسيل Dicarboxylic acids مثل حامض البايميلك Pimelic acid (المادة الاساس لتصنيع البايوتين Biotin .
3- تتحول الاحماض الدهنية الى الاحماض الدهنية الحاوية على مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون اوميكا بوجود الاوكسجين، السايتوكروم بي 450 وال NADDH .
4- الاحماض الدهنية الحاوية على مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون اوميكا تتحول الى احماض دهنية حاوية على مجموعتين من الكاربوكسيل Dicarboxylic acids عند ذرة الكاربون الفا واوميكا .

5- الاحماض الدهنية الحاوية على مجموعتين من الكاربوكسيل Dicarboxylic acids عند ذرة الكاربون الفا واوميكا تتحول الى السكسنايل كوانزايم اي Succinyl CoA ثم تدخل الى دورة كريبس.

7

الفصل السابع

تصنيع وتحلل ثلاثي اسايل كليسرول

Synthesis and lipolysis of Triacylglycerol



الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الفصل السابع

تصنيع وتحلل ثلاثي اسايل كليسرول

Synthesis and lipolysis of Triacylglycerol

تصنيع وتحلل ثلاثي اسايل كليسيرول

سؤال(1): اين تحصل عملية تصنيع ثلاثي اسايل كليسرول synthesis Triacylclycerol **ومتى ؟**

الجواب :

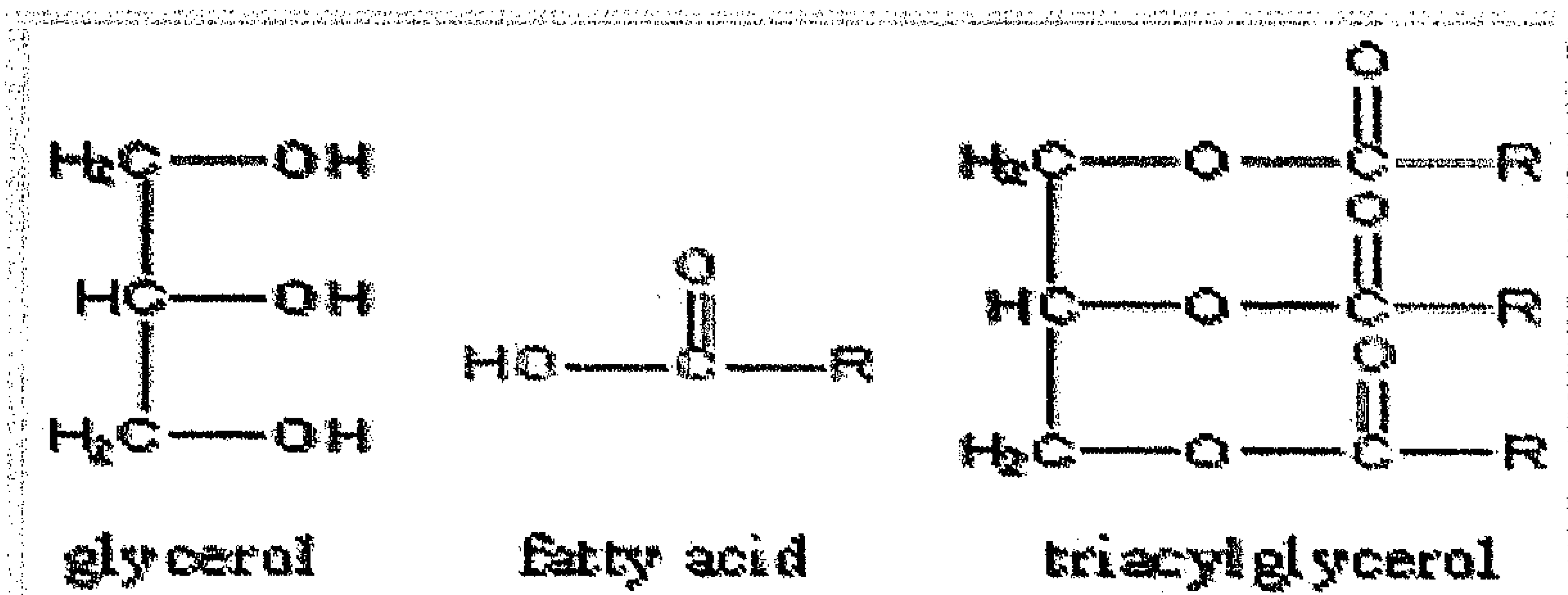
يحصل التصنيع في خلايا :

1- الكبد بشكل رئيسي .

2- الانسجة الدهنية .

3- الامعاء .

يتم التصنيع عند تناول وجبات غنية بالكاربوهيدرات او الدهون بعد ان تكتفي خلايا الجسم من حاجتها من الطاقة وبوجود الانسولين الذي يعزز عملية التصنيع ليتم خزنها بالأنسجة كمصدر للطاقة (38 كيلو جول / غرام) ومصدر التصنيع الاحماض الدهنية الحرة ، احادي اسايل الكليسيرول فوسفيت 2-monoacylglcerol او كليسيرول -3 - فوسفيت Glycerol -3 –phosphate



سؤال(2): ماهي المادة الاساس لتصنيع ثلاثي اسايل كليسرول synthesis Triacylclycerol في الكبد ؟

الجواب :

يتم تصنيع الكليسرول الثلاثي في الكبد بشكل رئيسي من **مركب كليسيرول -3 - فوسفيت Glycerol -3 –phosphate** (المادة الاساس) الناتج اما بواسطة الكليسرول الحر Free glycerol القادم من خلال عملية الدوران للدم (بواسطة انزيم اللكليسرول كاينيس Glycerol kinase) **او داي هيدروكسي اسيتون فوسفيت Dihydroxy acetone phosphate** (الناتج من تحلل الكلوكوزGlycolysis) والكليسرول الثلاثي الناتج اما يخزن في سايتوسول خلايا الكبد بشكل لا مائي تقريبا او يطرح الى مجرى الدم على شكل دهن بروتيني واطئ الكثافة جدا VLDL ليدخل الى الخلايا التي تحتاج الى الطاقة.

سؤال(3): ماهي المادة الاساس لتصنيع ثلاثي اسايل كليسرولsynthesis Triacylclycerol في الانسجة الدهنية ؟

الجواب :

يصنع الكليسرول الثلاثي في داخل الأنسجة الدهنية كخزين وكمصدر للطاقة ان المصدر الوحيد للتصنيع هو الداي هيدروكسي اسيتون فوسفيت Dihydroxy acetone phosphate (الناتجة من تحلل الكلوكوز Glycolysis) الذي يختزل بواسطة انزيم كليسرول فوسفيت ديهايدروجينيس Glycerol phosphate dehydrogenase ليعطي الكليسرول -3 - فوسفيت . لا يوجد كليسرول حر في داخل الخلايا الدهنية لفقدانها انزيم الكليسرول كاينيس Glycerol kinase الموجود في الكبد .

سؤال(4): ماهي المادة الاساس لتصنيع ثلاثي اسايل كليسرول synthesis Triacylclycerol في انسجة الامعاء ؟

الجواب :

المادة الاساس في عملية التصنيع هي احادي اسايل الكليسيرول 2-monoacylglcerol عند ذرة الكاربون الثانية ليعطي ثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol . تحصل في داخل خلايا الامعاء مباشرة بعد عملية الامتصاص اعادة تكوين(استرة) ثلاثي اسايل الكليسيرول بوجود انزيم Thyokinase acyl CoA synthase الذي يعمل على تنشيط الحامض الدهني، تحصل عملية التصنيع بشكل سريع عند حالة التغذية Fed state .

سؤال(5): اشرح عملية تصنيع ثلاثي اسايل كليسرول Triacylclycerol synthesis في الانسجة ؟

الجواب :

وتتضمن عملية تصنيع االكليسرول الثلاثي الخطوات التالية :

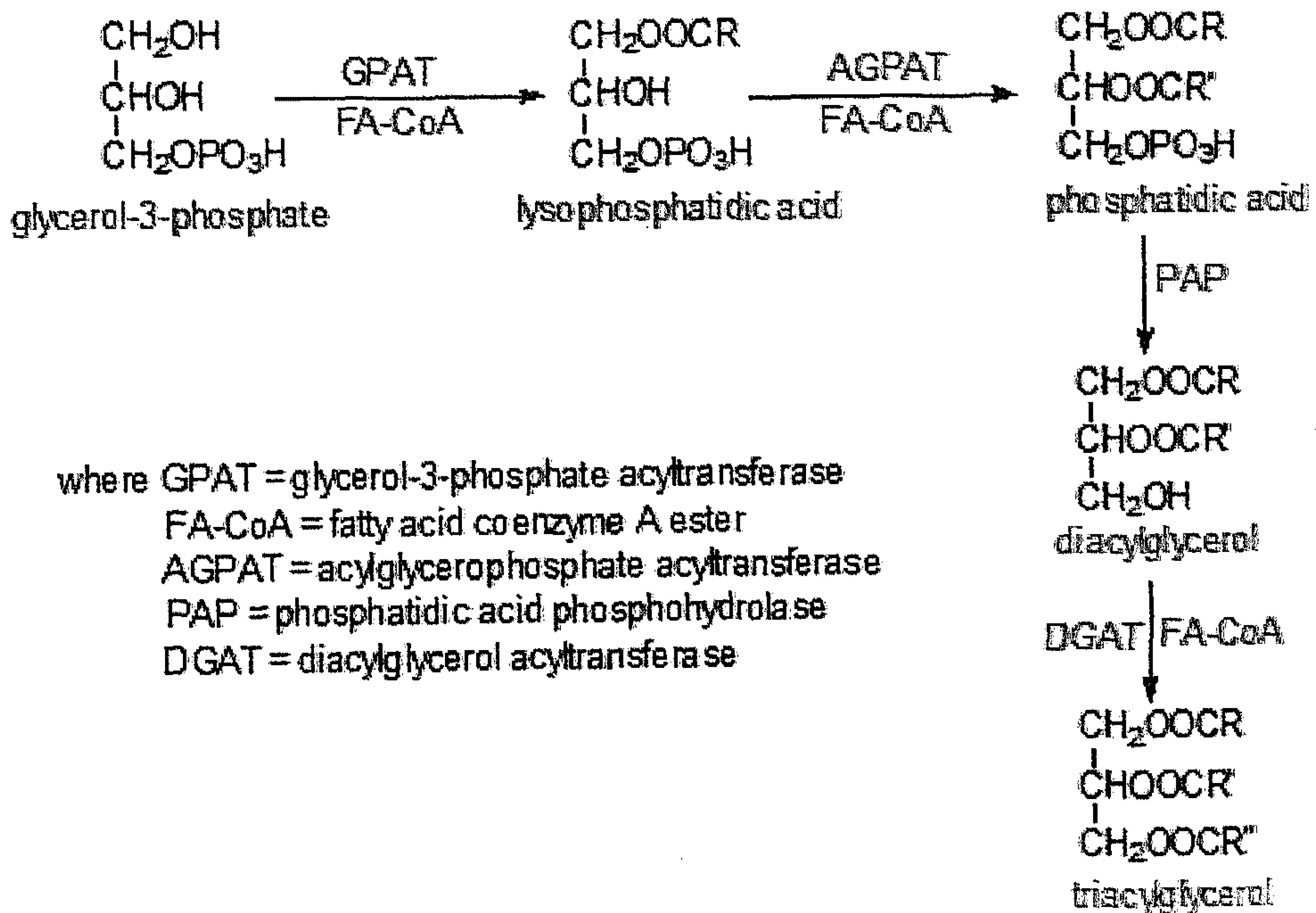
1- تنشيط الحامض الدهني Fatty acid من خلال ارتباطه مع الكوانزايم -أي Coenzyme A(CoA) وبوجود انزيم Fatty acyl-CoA synthetase(thiokinase) ، والطاقة بشكل ATP ليعطي fatty acyl CoA.

2- يضاف ال Fatty acyl CoA (الخطوة الاولى) الى الكليسرول - 3 - فوسفيت لتحصل عملية اضافة مجموعة اسايل الى ذرة الكاربون رقم واحد الموجودة في الكليسرول -3 - فوسفيت ليتكون مركب جديد يسمى Lysophosphatidic acid بوجود الانزيم الناقل لمجموعة الاسايل Acyltransferase .

3- تضـاف جزيئـة اخـرى مـن ال Fatty acyl CoA الى مركـب Lysophosphatidic acid لتحصـل عمليـة اضـافة مجموعـة اسـايل الى ذرة الكاربون رقم اثنان ليتكون مركب جديد يسمى Phosphatidic acid أيضا بوجود انزيم Acyltransferase .

4- اضافة جزيئة ماء الى مركب Phosphatidic acid لتحصل عملية ازالة مجموعة الفوسفيت الموجودة على ذرة الكاربون الثالثة بوجود انـزيم ال phosphatase لتعطـي جزيئـة الكليسـرول الثـائي الاسـيل Diacylglycerol .

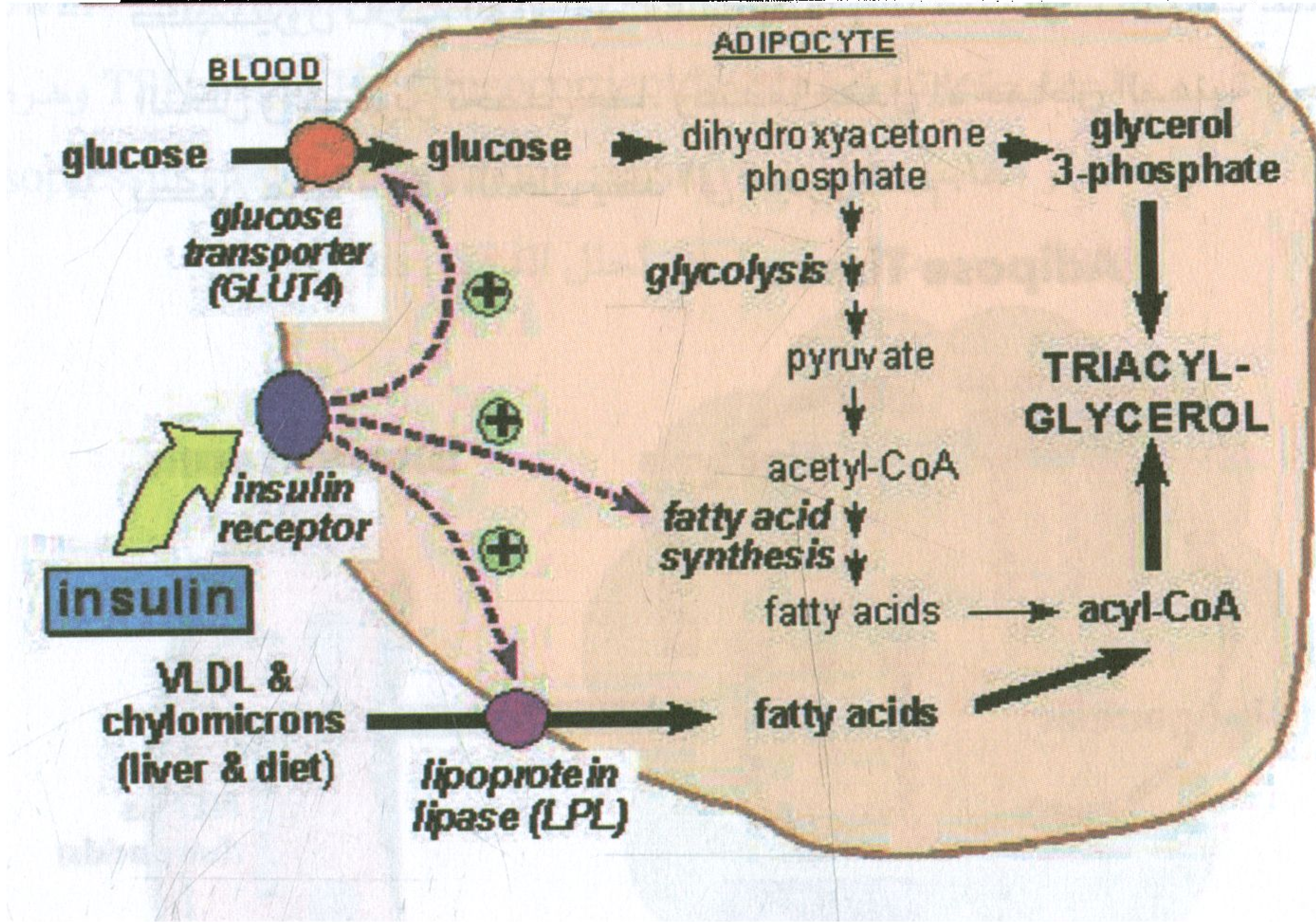
5- تضـاف جزيئة اخرى من ال Fatty acyl CoA الى جزيئة الكليسـرول الثـائي الاسـيل Diacylglycerol لتتكـون جزيئـة الكلسـيرول الثلاثـي الاسيل triacylglycerol .



سؤال(6): وضح بمخطط عملية تصنيع ثلاثي اسايل كليسرول Triacylclycerol synthesis في الانسجة الدهنية ؟

الجواب :

Triacylglycerol Synthesis in Adipose Tissue



سؤال(7): وضح عملية تحلل ثلاثي اسايل كليسرول Triacylclycerol synthesis في الانسجة الدهنية ؟

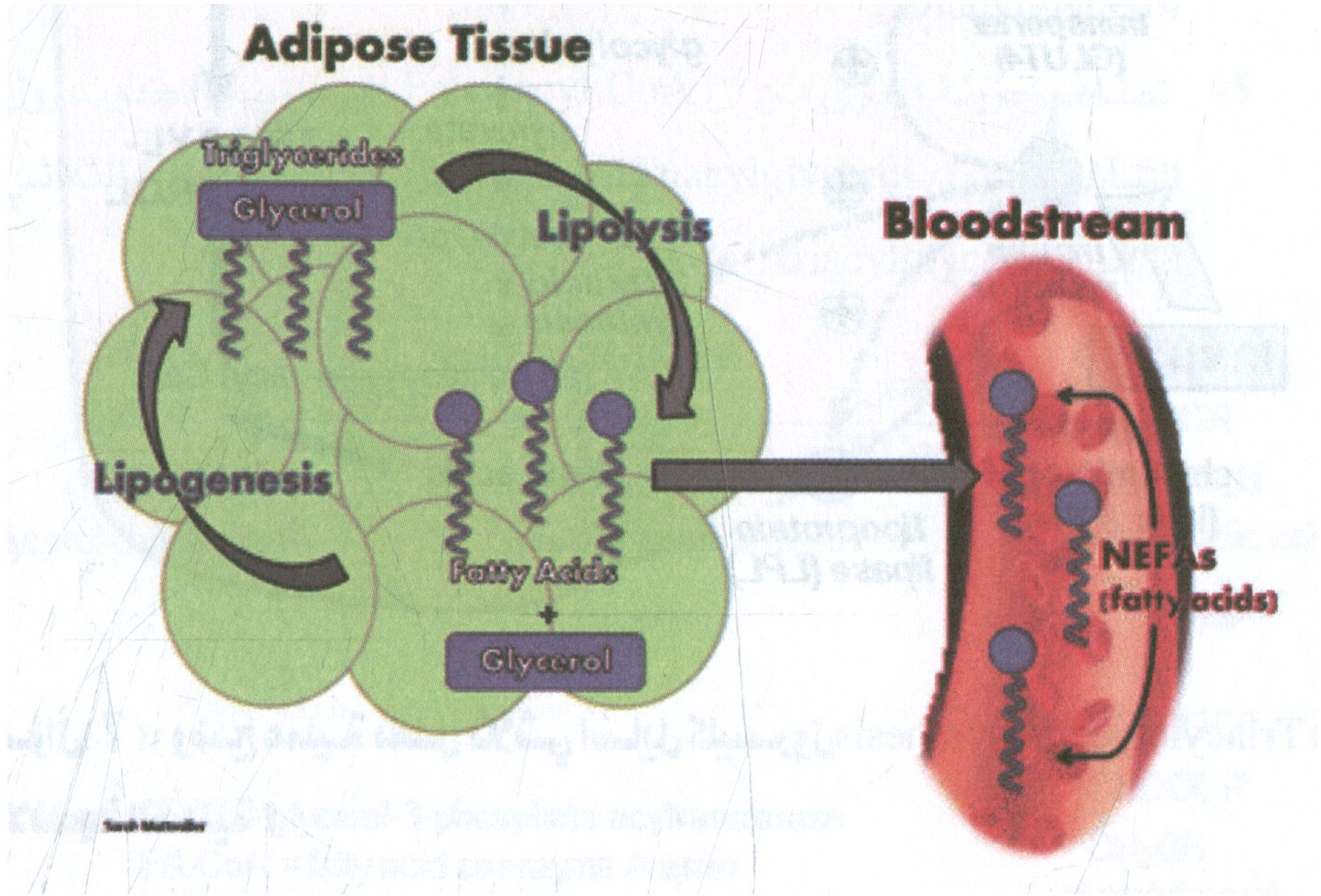
الجواب :

1- عملية تحلل ثلاثي اسايل كليسيرول في الانسجة الدهنية الى الاحماض الدهنية الحرة والكليسيرول تحصل بواسطة انزيم الهرمون سنسيتيف لايبيس Hormone sensitive lipase .

2- اللكليسيرول المتكون في الانسجة الدهنية لا يتم الاستفادة منه بسبب عدم وجود انزيم الكليسيرول كاينيس Glycerol kinase (موجود في الكبد فقط).لذلك الكليسيرول ينفذ Diffuses الى الكبد ليتم

الاستفادة منه بعملية تصنيع الكلوكوز من مصادر غير كاربوهيدراتية Gluconeogenesis .

3- الاحماض الدهنية الحرة المتكونة في الانسجة الدهنية من الممكن ان تعيد استرة تكوين ثلاثي اسايل كليسيرول من خلال الارتباط مع كليسيرول ثلاثي الفوسفيت Glycerol 3-phosphate ، لذلك عملية التحلل والتكوين تحصل معا. وعندما معدل الاحماض الدهنية الحرة يكون عاليا نتيجة التحلل ينفذ الى مجرى الدم .



سؤال(8):كيف يتم تنظيم تصنيع وتحلل ثلاثي اسايل كليسرول lipolysis Triacylclycerol ؟

الجواب :

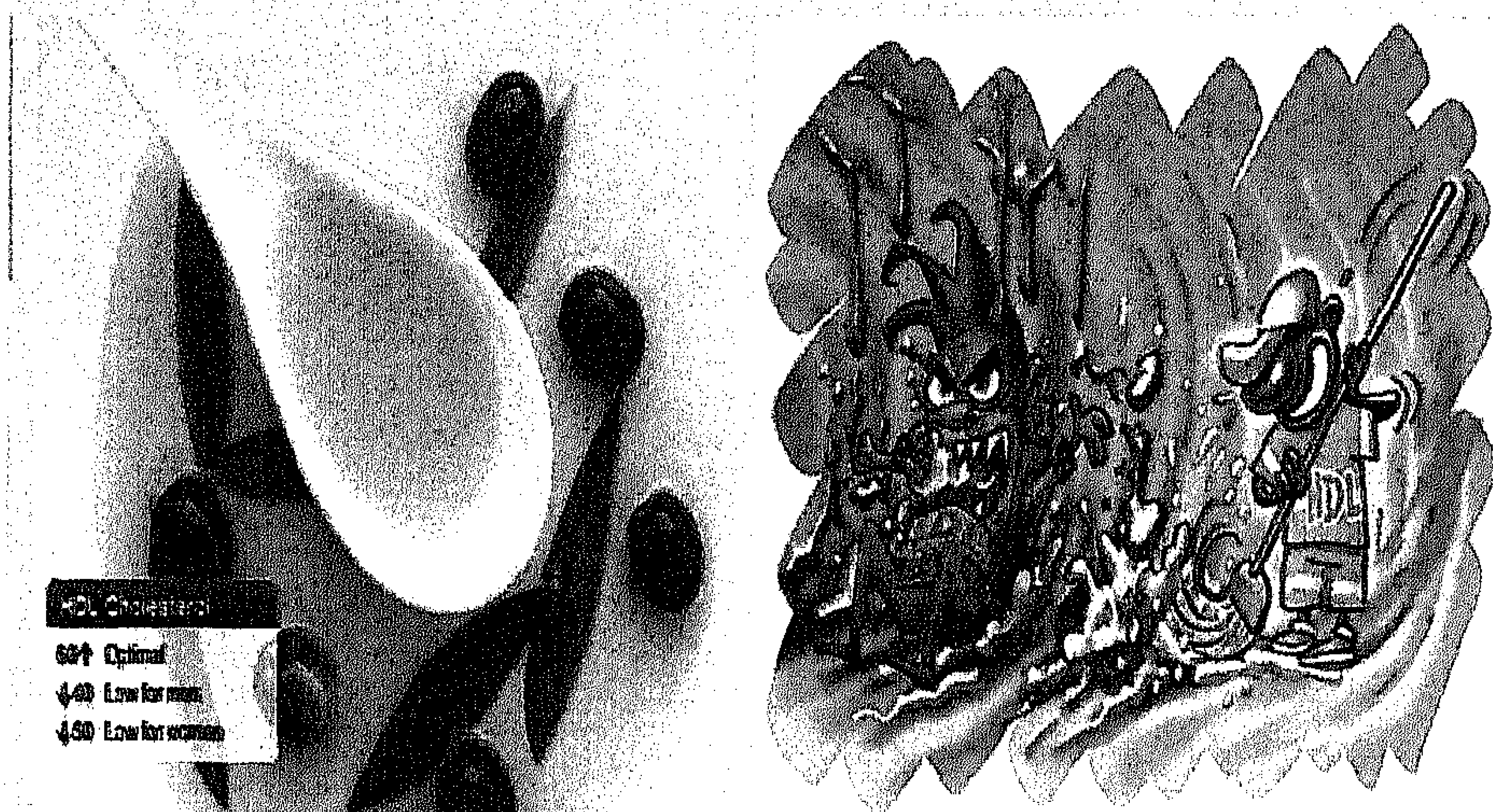
1- في حالة التغذية الجيدة ،مستوى الكلوكوز والانسولين يرتفعان في الدم، الانسولين ينشط انزيم الهرمون سنسيتيف لايبيس Hormone sensitive lipase ليقوم بتصنيع ثلاثي اسايل الكليسيرول في داخل

الخلايا الدهنية والكلوكوز يخدم كمادة اساسية لتصنيع كليسيرول -3 - فوسفيت Glycerol -3- phosphate وهذا يزيد من عملية التكوين (اعادة الاسترة Esterification).

-2 في حالة الصيام وهرمون الكلوكاكون Glucagon والكاتيكول امين Catechollamines وهرمون النمو Growth hormone والكلوكورتيكويدات Glucocorticoids، ACTH، TSH وهرمون تحفيز الفاسوبريسن Vasopressin stimulate hormone sensitive lipase ، جميعها تسبب زيادة تحلل الدهون Lipolysis .

8

الفصل الثامن:
تصنيع الكولسترول
Cholesterol Synthesis



الكيمياء الحياتية
(الدهون)

الفصل الثامن

تصنيع الكولسترول

Cholesterol Synthesis

سؤال(1): ما هو الكولسترول Cholesterol ؟

الجواب :

1- الكولسترول احد المركبات الاستيرويدية المهمة الموجودة في جسم الانسان له الصيغة الكيميائية $C_{27}H_{45}OH$.

2- الكولسترول يملك نواة ستيرويدية Steroid nucleus تسمى سايكلوبنتانوبيرهايدرو فينانثرين Cyclopentanoperhydro phenanthrene nucleus .

3- الكولسترول دهن يتكون من 27 ذرة كاربون ، 17 ذرة كاربون منها مرتبطة مع بعضها البعض بأربعة حلقات(A,B,C,D) ،و 8 ذرات كاربون تكون بشكل سلسلة جانبية هيدروكاربونية مرتبطة مع الحلقة D عند ذرة الكاربون 17 ، وذرة كاربون واحدة(مجموعة مثيل CH_3) مرتبطة بين الحلقتين A,B وذرة كاربون واحدة اخرى مرتبطة بين الحلقتين C,D ، ويحتوي على مجموعة هيدروكسيل واحدة عند ذرة الكاربون الثالثة.

4- يحتوي على اصرة مزدوجة واحدة بين ذرة الكاربون الخامسة والسادسة.

5- الكولسترول غير قطبي كليا.(ما عدى مجموعة الهيدروكسيل قطبية)

6- مادة صلبة بلورية بيضاء او اصفر باهت اللون عند فحصها تحت المجهر.

7- مــادة ذائبــة في الكلوروفــورم ومــذيبات الــدهون الاخــرى (الايثــر، الكحول الحار).

8- له درجة انصهار بين 147 – 150 درجة مئوية .

سؤال(2): وضح مصادر الكولسترول Cholesterol في الجسم ؟

الجواب :

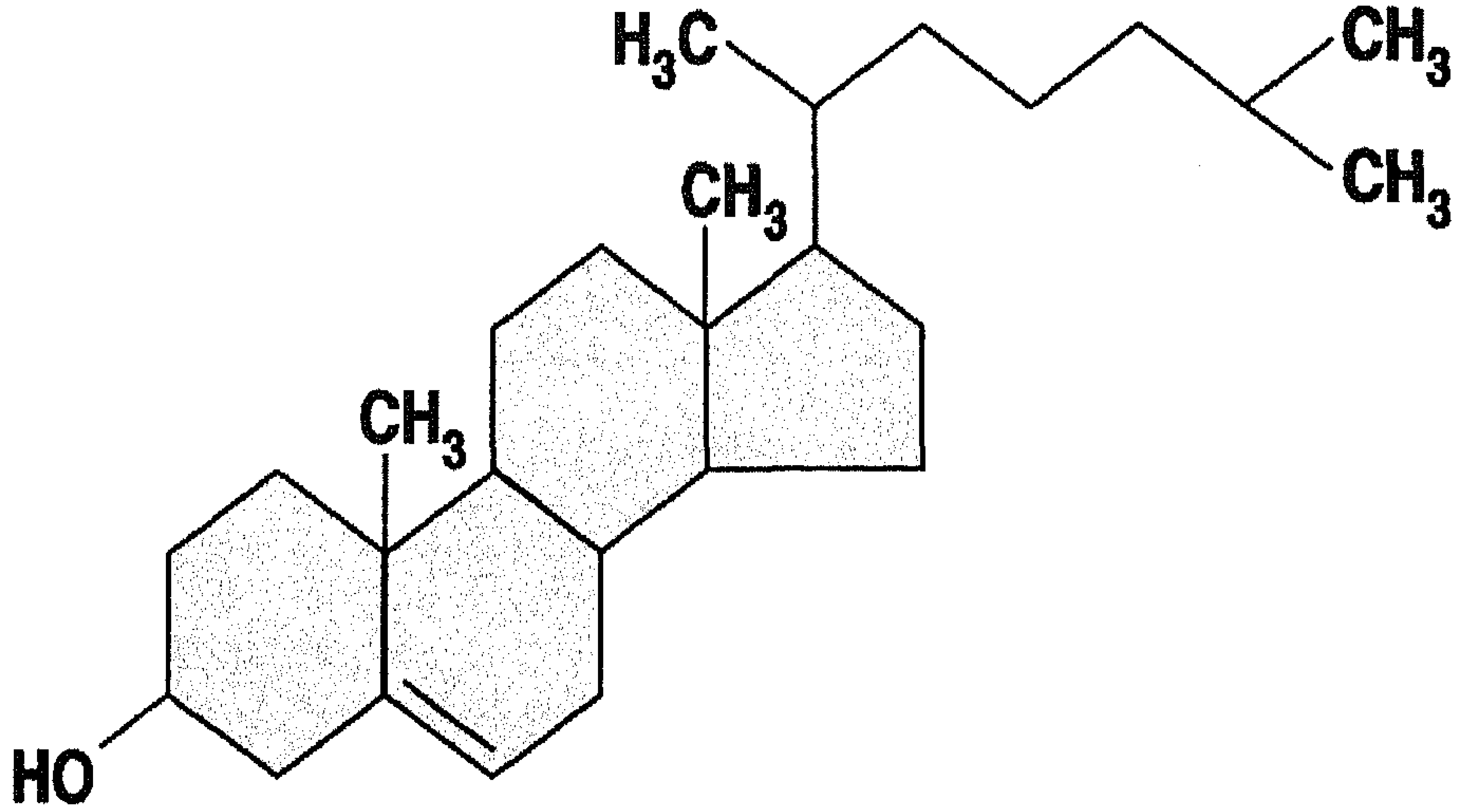
الكولسترول الكلي الموجود داخل الجسم يأتي من مصدرين أولهما :

1- المصدر الخارجي Exogenousعن طريق كولسترول التغذية Dietary 300cholesterol -400 ملغـم في اليـوم تقريبـا ، عـن طريـق الزبـد ، الحليـب، الكـريم Cream ،صـفار البـيض واللحـم (بيضـة الدجاجـة Hen egg تحوي 250 ملغرام من الكولسترول).

2- عـن طريـق التصـنيع الـداخليEndogenous في الجسـم Denovo synthesis 1000 ملغم في اليوم تقريبا(واحـد غـرام)،(الكولسـترول المصنع في الكبـد وخـارج خلايـا الكبـد علـى شـكل HDL)حيـث يعتبر الكبد المسؤول الرئيسي عن تصنيع الكولسترول داخل الجسـم بنسبة 80 ٪ و الأمعاء Intestine بنسـبة 15 ٪ والمتبقـي يتم تصنيعه في القشـرة الكظريـة Adrenal cortex ،الخصـيتين Testis المبـايض Ovaries وكـل الخلايـا الحقيقيـة النـواة مـن ضـمنها جـدار الشـرايين Arterial wall الكولسترول احد المركبات الاستيرويدية.

سؤال(3): ارسم تركيب الكولسترول Cholesterol ؟

الجواب :



سؤال(4): اذكر كمية تواجد الكولسترول في انسجة الجسم ؟

الجواب :

140 غرام من الكولسترول في الرجل الذي يزن 70 كيلوغرام حوالي، تتوزع بشكل تقريبي على الانسجة التالية :

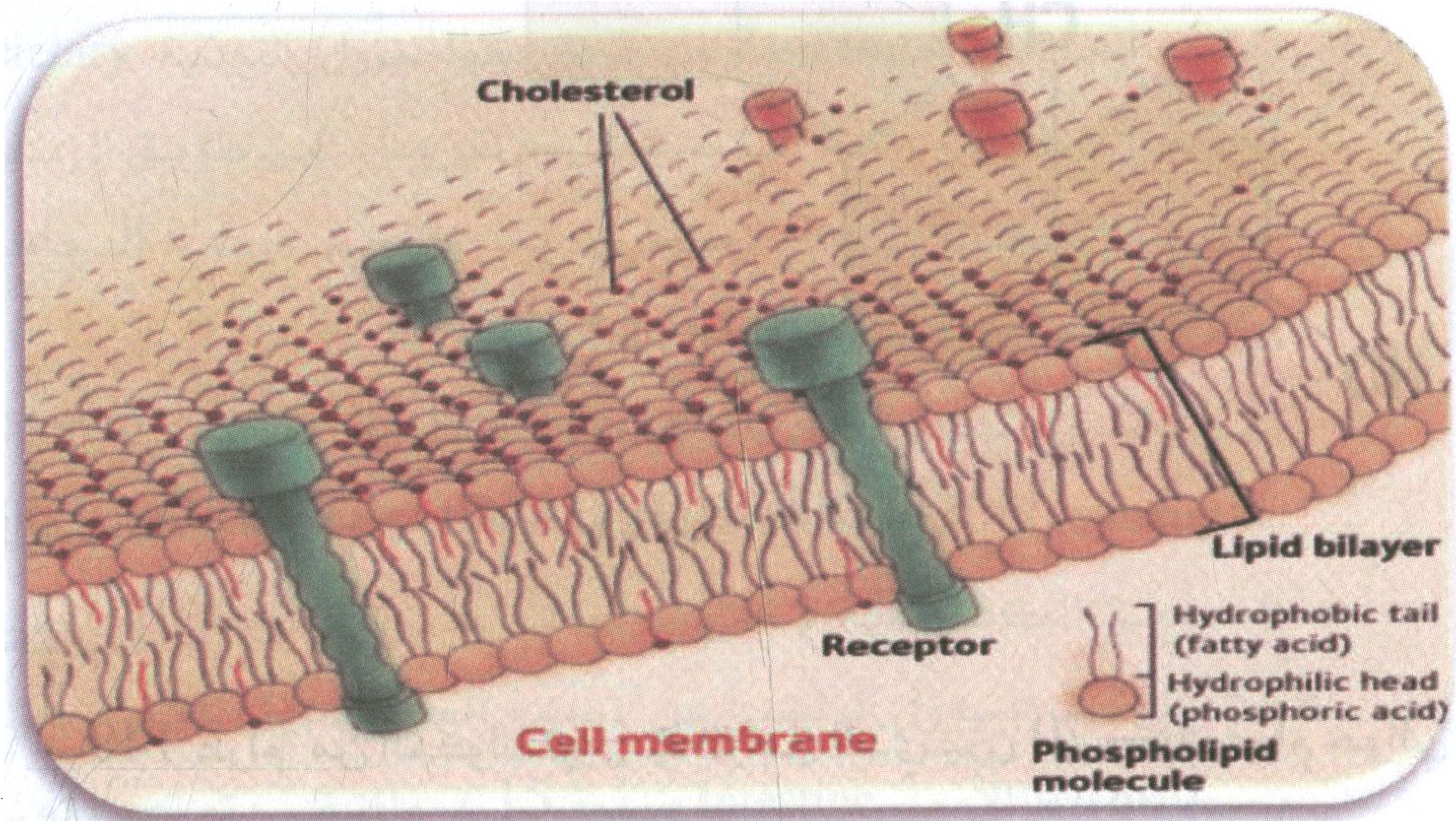
1- 30 غرام في الدماغ والاعصاب Brain and nerves.
2- غرام في الانسجة المخاطية Mucosal tissues .
3- 30 غرام في الانسجة الدهنية Adipose tissue.
4- 20 غرام في الجلد Skin .
5- 10 غرام في الدم Blood.
6- 10 غرام في الكبد والطحال Liver and spleen .
7- 5 غرام في نخاع العضم Bone marrow .
8- 3 غرام في الجهاز الغذائي Alimentary tract .

سؤال(5): عدد وضائف الكولسترول في انسجة الجسم ؟

الجواب :

من اهمها :

1- يدخل في تركيب اغشية الخلايا ويعتبر احد المكونات الاساسية وتعتمد سيولة الغشاء Fluidity membrane على مقدار ما موجود من الكولسترول في الغشاء.



2- يعتبر المادة الاساس لتصنيع الهرمونات الاستيرويدية مثل الكلوكورتيكويدات Glucocorticoids ، الاندروجينات Androgens والاستروجينات Estrogens .

3- الحوامض الصفراء Bile acids والاملاح الصفراء Bile salts تشتق من الكولسترول ،والاملاح الصفراء لها دور مهم في امتصاص الدهون.

4- الكولسترول يملك تأثير العوازل Insulating على الالياف العصبية Nerve fibers .

5- تصنيع فيتامين Vitamin D3 من المركب الوسطي اثناء عملية تصنيع الكولسترول 7 - ديهايدرو كولسترول 7-dehydrocholestrol .

سؤال(6): اذكر اشكال الكولسترول الموجودة في الجسم ؟

الجواب :

يتواجد الكولسترول بشكلين رئيسين :

1- الكولسترول الحر Free cholesterol : يتواجد بشكل متساوي بين البلازما وخلايا الدم الحمراء ،ويتواجد ايضا بشكل طاغي وشائع في الدماغ والانسجة العصبية .

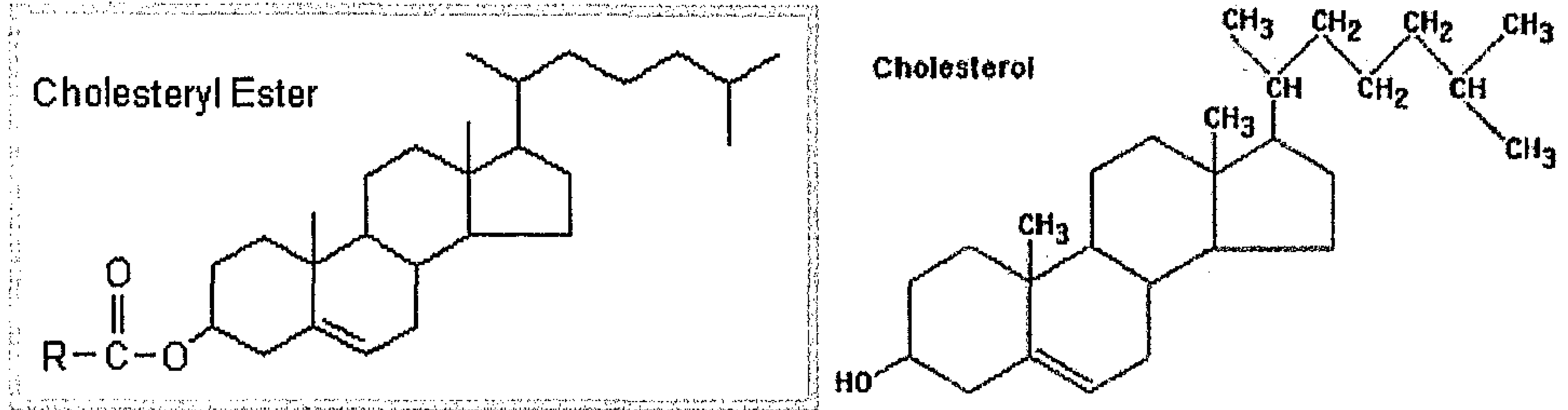
2- الكولسترول المؤستر Ester cholesterol : يتكون

- في الانسجة من خلال انتقال مجموعة الاسايل Acyl الموجودة في الاسايل كوانزايم اي Acyl-CoA الى الكولسترول من خلال ذرة الكاربون الثالثة الحاوية على مجموعة الهيدروكسيل بوجود انزيم الاسايل كولسترول ترانسفيريس Acyl cholesterol acyl transferase(ACAT) ويخزن في الخلية بهذا الشكل ويسمى ايضا الشكل المرتبط Bound form ،يتواجد بشكل كبير جدا في القشرة الكظرية Adrenal cortex وكذلك في بلازما الدم ولا يتواجد في خلايا الدم الحمراء.

3- الكولسترول المؤسترالموجود في البلازما يتكون في البلازما نفسها من خلال انتقال مجموعة الاسايل Acyl الموجودة في الاحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة Polyunsaturated fatty acid من الموقع بيتا β للسيثين Lecithin الى الكولسترول بمساعدة انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase(LCAT) ليتكون الكولسترول المؤستر الذي يدمج مع البروتينات الدهنية العالية الكثافة High density lipoproteins(HDL) في مجرى الدم لتفرز من خلال الكبد.

- ونسبة الاحماض الدهنية التي ترتبط مع الكولسترول هي :

- حامض لاينولك Linolic acid (50 ٪) .
- حامض الاوليك Olic acid (18٪) .
- حامض البالمتيك Palimitic acid (11٪) .
- حامض الارشيدونيك Arachidonic acid (5٪) .
- احماض دهنية اخرى بنسبة 16٪ .



سؤال(7): اذكر المستوى الطبيعي للكولسترول الكلي في المصل ؟ وهل يختلف من شخص لآخر؟

الجواب :

المستوى الطبيعي للكولسترول الكلي في المصل حوالي 150 – 250 ملغم ٪ ،حوالي 40 - 50 ملغم ٪ يكون بشكل كولسترول حر(حوالي 30 ٪ من الكلي) ،و110 -200 ملغم ٪ يكون بشكل كولسترول مؤستر (حوالي 70٪ من الكلي) .ومن اهم المتغيرات التي تؤثر على مستوى الكولسترول هي :

- العمر Age : مستوى الكولسترول يكون قليل عند الولادة Birth (50 -70٪ اقل من المستوى الطبيعي) ويزداد بشكل تدريجي مع تقدم العمر ،لكن بعد سن ال55 سنة يقل تدريجيا .
- الجنس والرس Six and race : كلاهما لهم تأثير قليل ،لكن في حالة النساء ،يزداد قبل الحيض Menstrual period ويقل خلالها.
- الحمل Pregnancy : المستوى يزداد من خلال الحمل ،وعندم يرتفع تدريجيا في الكولسترول الحر يقل في الكولسترول المؤستر.

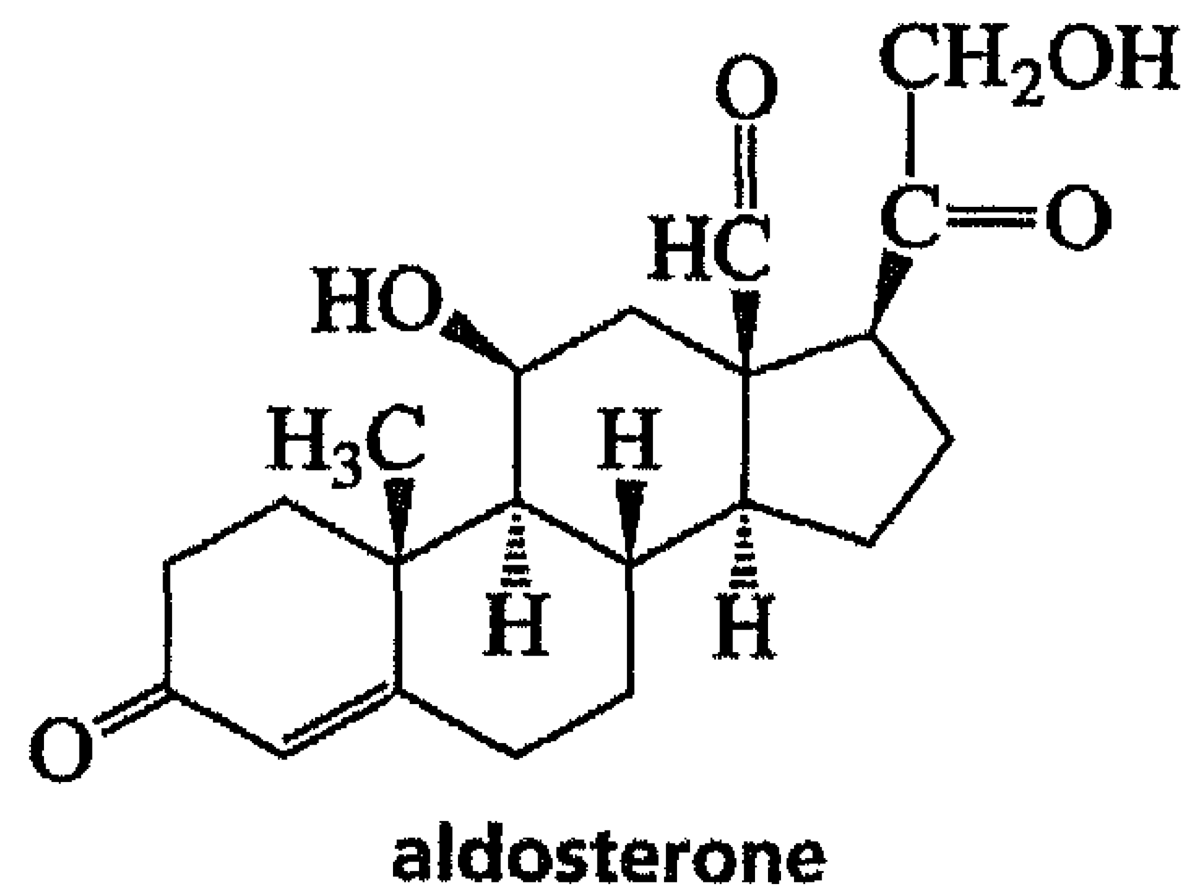
سؤال(8): ما هو التركيب الاساسي للمركبات الستيرويديه Steroids ؟

الجواب :

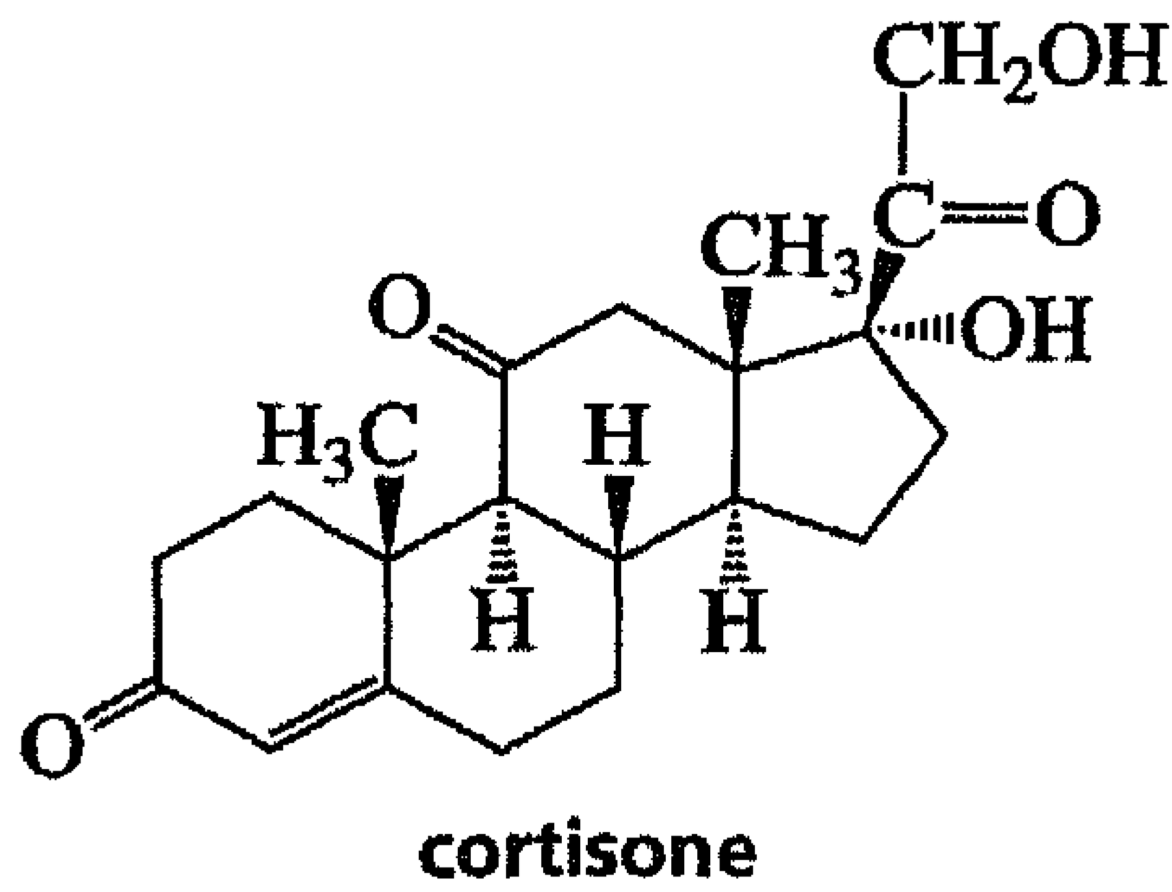
1- يحتــــوي علـــــى نـــــواة ســـــايكلو بنتـــــانو بيرهايــــدرو فينـاثرين Cyclopentano,perhydro phenanthrene nucleus(CPP) الخاصة بالمركبات الاسترويدية.

2- فينـاثرين Phenanthrene يمتلـك ثلاثـة حلقـات سداسـية (A,B,C) مرتبطة الى حلقة خماسية.

3- التركيب الكلي يحتوي على 19 ذرة كاربون.



aldosterone



cortisone

سؤال(9): ماهي الاهمية البايولوجية للمركبات الستيرويديه Steroids ؟

الجواب :

1 - تصنيع الكولسترول.

2 - تصنيع الحوامض الصفراء Bile acids.

3 - تصـــنيع المــادة الاســاس في تكــوين فيتــامين D (7 - ديهايــدرو كولسترول 7-dehydro cholesterol .

4 - تصــنيع الهرمونــات الاســتيرويدية مثــل الهرمونــات الجنســية Sex hormone والكلوكورتيكويد Glucocorticoids .

سؤال(10): تكلم عن التفاعل الكمي اللوني للكولسترول Cholesterol ؟

الجواب :

تفاعل لايبرمان بيرشارد Liberman Burchard هو التفاعل اللوني المهم للكولسترول ويتضمن :

1- اضافة الكلوروفورم Chloroform الى الكولسترول .

2- يعامل المحلول مع الاستيك انهايدرايد Acetic anhydride وحامض السلفوريك Sulphoric acid ليعطي اللون الاحمر Red.

3- يحصل تغير لوني سريع الى اللون الازرق Blue ثم الى اللون الاخضر Green .

4- يعتبر التفاعل الاساس في التقدير الكمي للكولسترول.

سؤال(11): اذكر الخطوات الرئيسية لتصنيع الكولسترول Cholesterol synthesis في الكبد ؟

الجواب :

يتم تصنيع الكولسترول في السايتوبلازم Cytoplasm والمايكروسومات Microsomes (الشبكة الاندوبلازمية الرقيقة Endoplasmic reticulum) من خلال الخطوات الخمسة الرئيسية التالية :

1- تحول الاستايل كوانزايم - أي acetyl CoA إلى مركب3 - هيدروكسي 3 - ميثايل كلوتاريل كوانزايم - أي 3-hydroxy-) 3-methyl glytaryl CoA HMG-CoA).

2- تحول HMG-CoA إلى الميفالونيت Mevalonate .

3- تحول الميفالونيت Mevalonate إلى ايزوبنتينيل بايروفوسفيت Isopentenyl Pyrophosphate

4- تكوين مركب السكيولين Squalene .

5- تكوين مركب الكولسترول Cholesterol وتتضمن الاتي :

سؤال(12): اشرح خطوة تكوين الميفالونيت Mevalonate ؟

الجواب :

وتتضمن الخطوات التالية :

1- جزيئين من الاستايل كو - أي Acetyl CoA (2 ذرة كاربون) تتكثف لتعطي اسيتواستيل كو -أي Acetoacetyl CoA (4 ذرات كاربون) بواسطة انزيم acetoacetyl CoA synthase الموجود في المايتوكوندريا .

2- تتكثف جزيئة اخرى من الاستيل كو - أي Acety 1 CoA مع اسيتواستيل كو - أCoA Acetoacetyl لتعطي مركب 3-hydroxy-3-methyl glytaryl CoA الذي يحوي ستة ذرات كاربون ويسمى ايظا HMG-CoA .

3- 2 C +2 C ⟵ 4 C ;4 C+ 2 C ⟵ 6C

4- يحفز التفاعل بواسطة انزيم HMG-CoA synthase الذي يكون موجود في المايتوكوندريا والسايتوبلازم لخلايا الكبد .

5- انزيم HMG-CoA synthase الموجود في المايتوكوندريا يستخدم في تصنيع الأجسام الكيتونية.

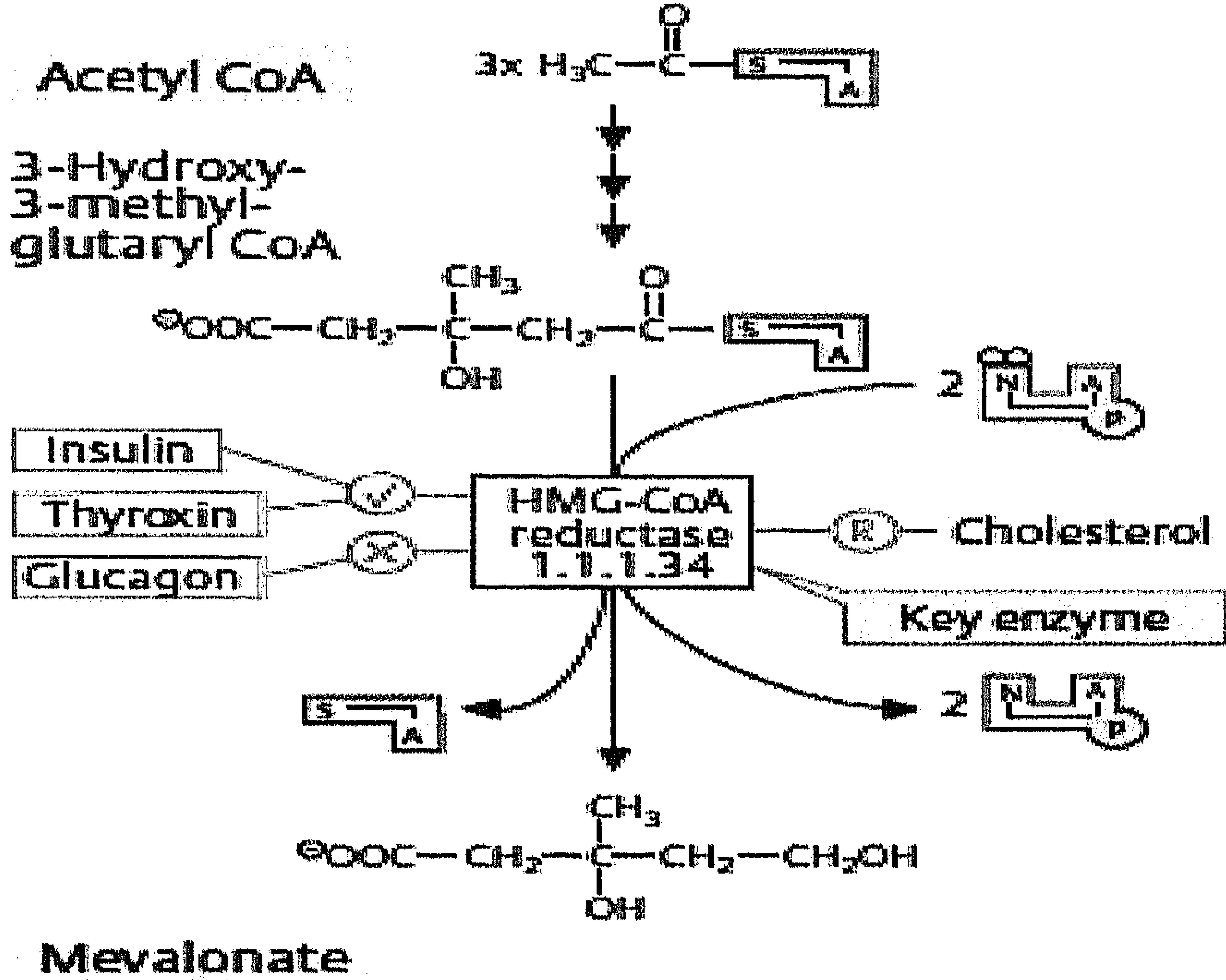
6- إنزيم HMG-CoA synthase الموجود في السايتوبلازم يستخدم في تصنيع الكولسترول.

7- وتحصل على الشبكة الاندوبلازمية الناعمة Smooth endoplasmic reticulum .

8- يتم بعدها كسر مجموعة 3-HMG من CoA وبنفس الوقت يختزل المركب 3-HMG إلى مركب الميفالونيت Mevalonate بمساعدة

جـزيئتين مـن $NADPH^{+}H^{+}$ وبوجـود إنـزيم reductase 3HMG-CoA الذي يعتبر الأنزيم المحدد لتصنيع الكولسترول وتوقفه.

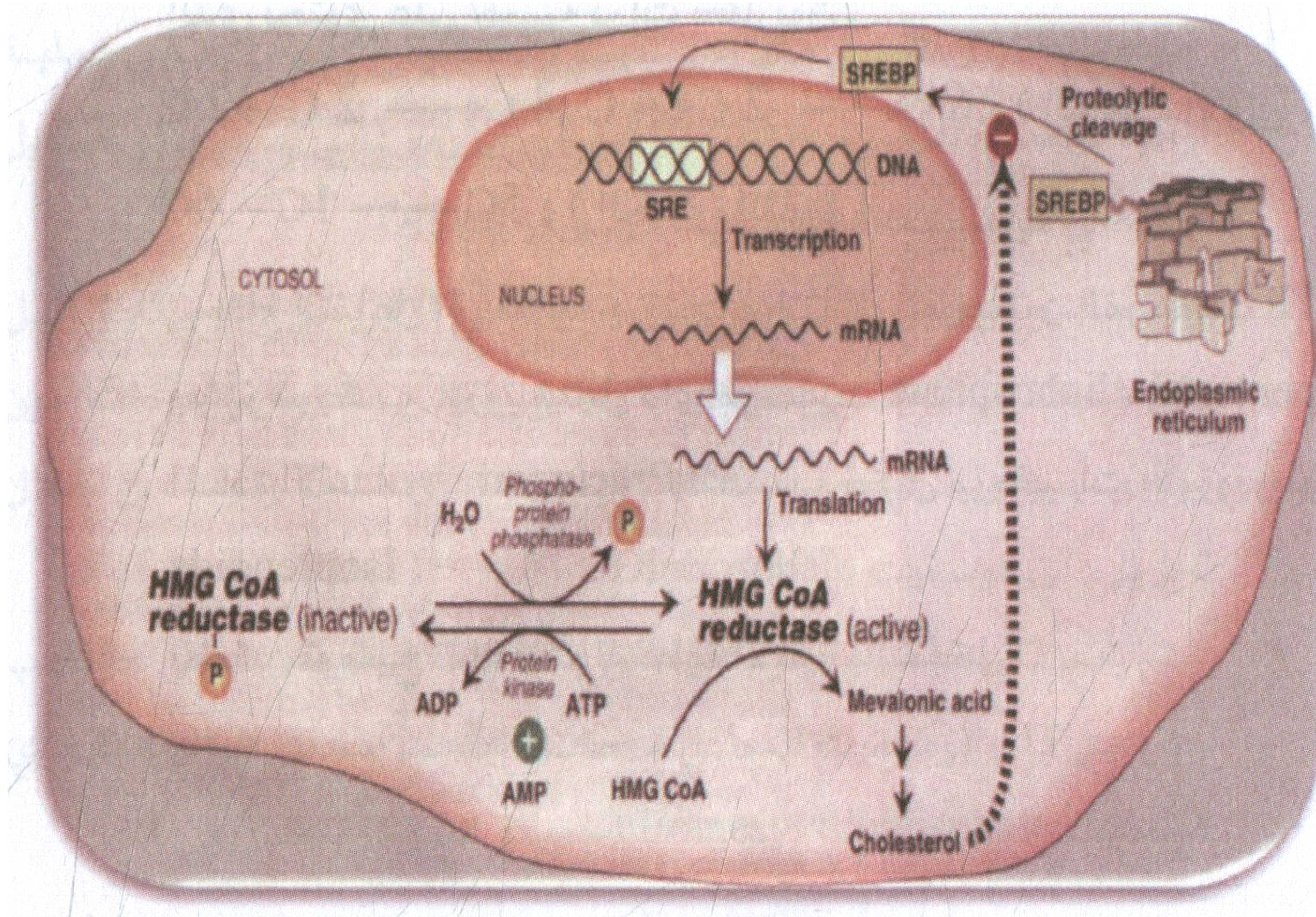
9- يمكن توضيح تفاعلات الخطوة الأولى بالشكل رقم ( )



10- الخطـوة المتضـمنة علـى انـزيم HMG-CoA reductase هـي الخطـوة المسـتهدفة مـن قبـل ادويـة السـتاتين Statin المخفضـة لتصـنيع الكولسـترول ، مـن خـلال تصـنيع ادويـة مماثلـة بالشـكل والتركيب Structural analogs الفراغي والفعالية لإنزيم HMG-CoA Reductase ومـن هـذه الادويـة Simvastatin ,Lovastatin and Mevastatin الـذي تسـتخدم مـن قبـل مرضـى ارتفـاع الكولسـترول في الدم Hypercholesterolemia .

11- انـزيم HMG-CoA reductase يثـبط عمليـة التصـنيع عنـدما يرتفـع مسـتوى الكولسـترول في الـدم نتيجـة التغذيـة وحسـب ميكانيكيـة

التغذية لراجعة feed back .وعندما ينخفض مستوى الكولستروك ينشط التصنيع بواسطة تأثير هرمون الانسولين Insulin وهرمون الثايروكسين Thyroxine الذي يزيدان من فعالية الأنزيم . بينما هرمون الكورتيزول cortisol والكلوكاكون Glucagon يقللان من فعالية الانزيم بواسط cAMP-Dependent phosphrelation .وهنالك تنظيم يعتمد على الفسفرة Phosphrelation لانزيم الكاينيز Kinase وازالة الفسفرة Dephosphorelation لانزيم Phospho protein phosphatease وهنالك تنظيم يعمل على عامل الاستنساخ factor Transcription البروتين المرتبط بعنصر تنظيم الاستيرول (Sterol (regulatory element-binding Protein(SREBP) الذي يرتبط الى الDNA عند الجين المسئول على عنصر منضم الستيرول Sterol regulatory element(SRE) للجين المصنع لانزيم HMG-CoA reductase كمل موضح بالشكل :



سؤال(13): اشرح خطوة تكوين ايزوبنتينيل بايروفوسفيت Isopentenyl Pyrophosphate ؟

الجواب :

وتتضمن الخطوات التالية :

1- تحصل عملية فسفرة الى مركب الميفالونيت Mevalonate (الخطوة الاولى) لتعطي مركب فوسفو ميفالونيت Phospho mevalonate .

2- عملية فسفرة اخرى الى مركب فوسفو ميفالونيت Phospho mevalonate ليعطي مركب داي فوسفو ميفالونيت Diphospho mevalonate

3- مركب داي فوسفو ميفالونيت Diphospho mevalonate يعاني عملية سحب جزيئة ثاني اوكسيد الكاربون Decarboxilation ليعطي مركب ايزوبنتينيل داي فوسفيت Isopentenyl diphosphate الذي يحتوي على خمسة ذرات كاربون .

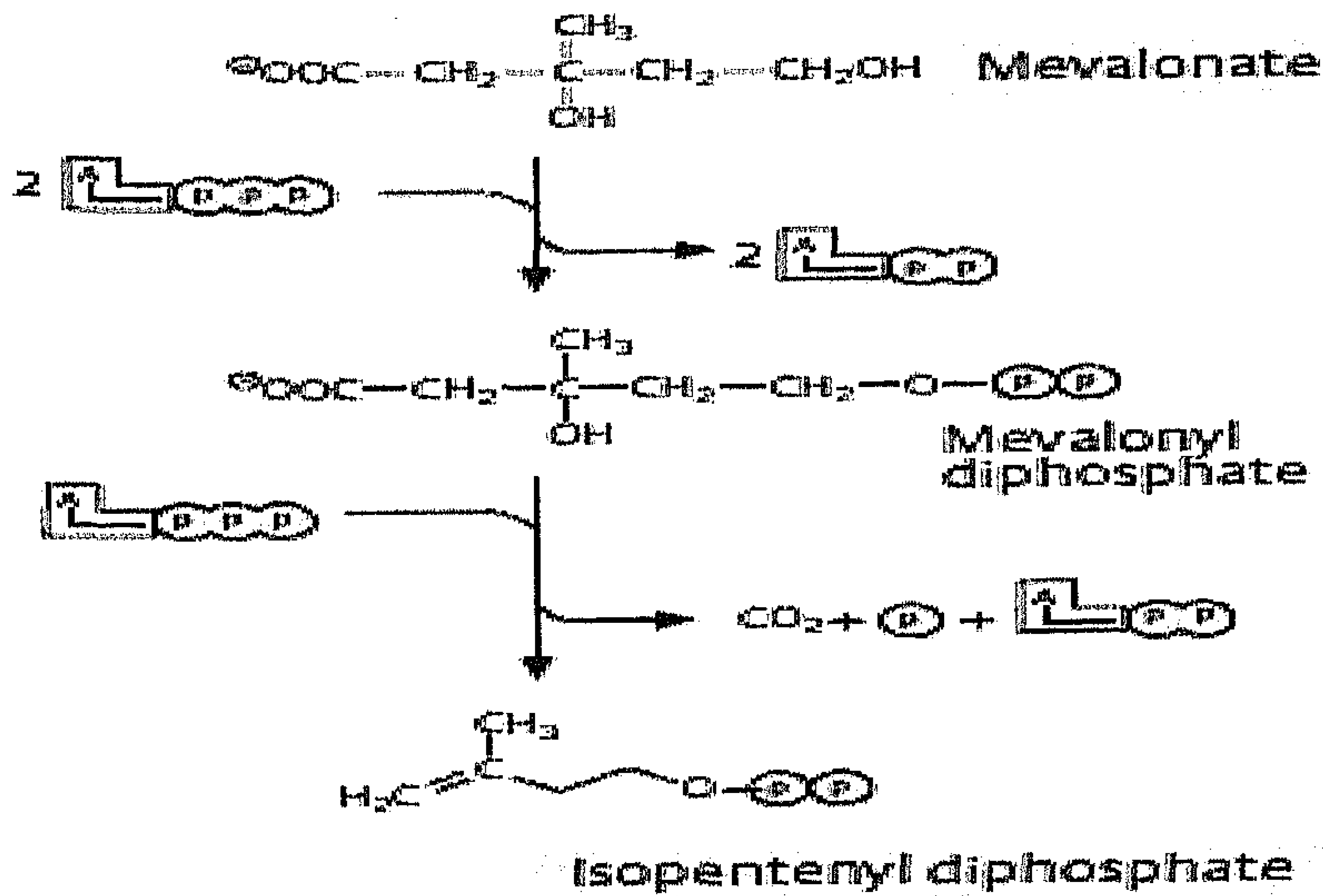
2 C +2 C ⟶ 4 C ;4 C+ 2 C ⟶ 6 C; (الخطوة الاولى)

6C - 1C ⟶ 5C ; (الخطوة الثانية)

4- يحتاج التفاعل الى ثلاث جزيئات من ثلاثي ادينوسين الفوسفيت ATP.

5- يعتبر مركب ايزوبنتينيل داي فوسفيت Isopentenyl diphosphate المادة الاساس Precursor لتصنيع كل مركبات الايزوبرينويد Isoprenoids .

6- يمكن توضيح تفاعلات الخطوة الثانية بالشكل



سؤال(14): ا شرح خطوة تكوين مركب السكيولين Squalene ؟

الجواب :

وتتضمن الخطوات التالية :

1- مركب ايزوبنتينيل داي فوسفيت (الخطوة الثانية) يعاني عملية ازمرة بواسطة انزيم Isomerrase ليعطي ايزومر ثاني يسمى داي ميثايل اليل داي فوسفيتDimethyl allyl diphosphate .

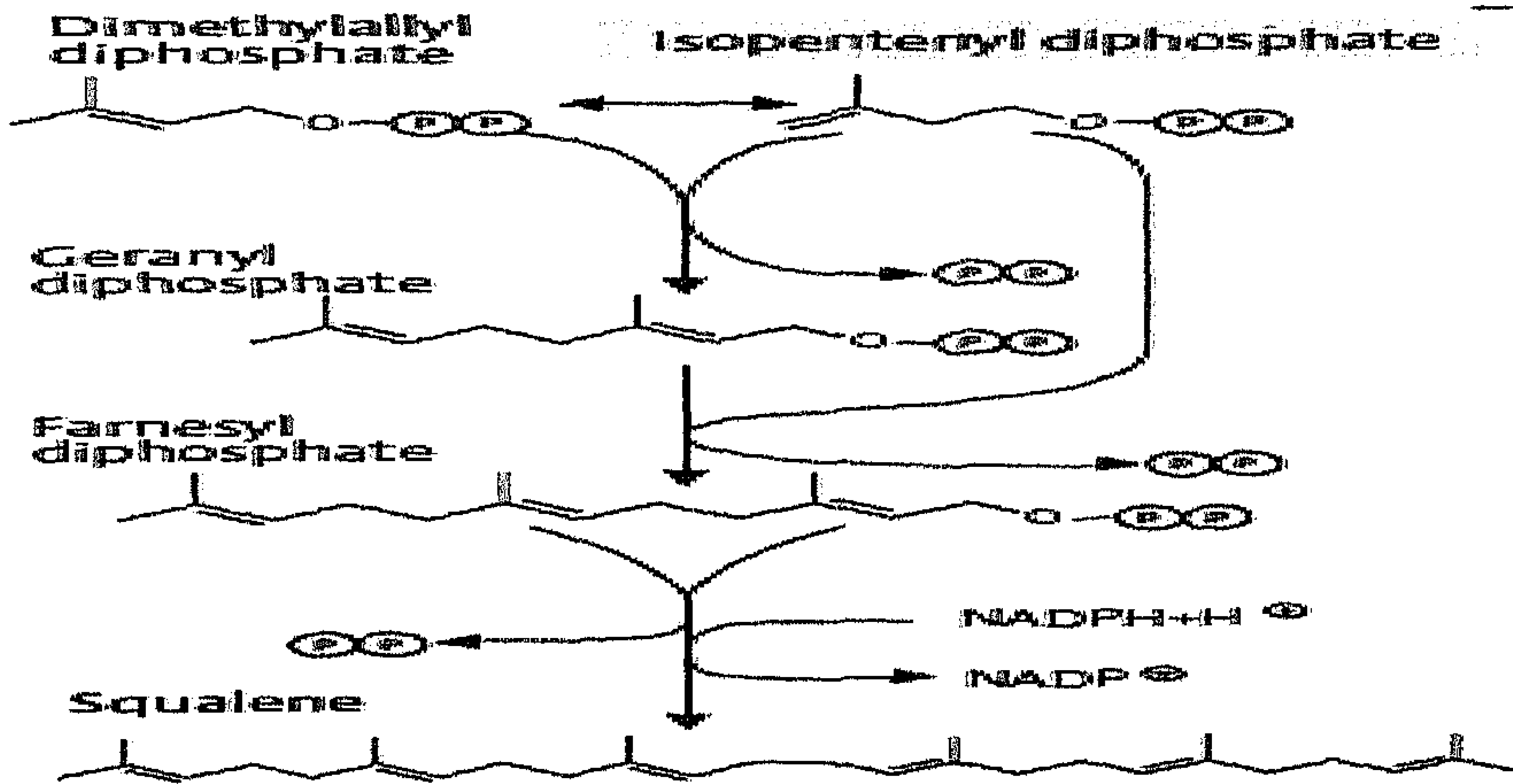
2- يدمج مركب ايزوبنتينيل داي فوسفيت مع الايزومر داي ميثايل اليل داي فوسفيت لتكوين مركب يحتوي على عشرة ذرات كاربون يسمى جيرانيل داي فوسفيت Geranyl diphosphate وذلك من خلال تحرير داي فوسفيت Diphosphate .

3- يتم بعد ذالك إضافة مركب ايزوبنتينيل داي فوسفيت الى مركب جيرانيل داي فوسفيت ليعطي مركب جديد يسمى فرانيسيل داي فوسفيت Franesyl diphosphate (خمسة عشر ذرة كاربون).

4- تحصل عملية دمج لجزيئتين من المركب الجديد فرانيسيل داي فوسفيت Franesyl diphosphate ليعطي مركب السكيولين Squalene الذي يحتوي على ثلاثين ذرة كاربون.

5- يحتاج تفاعل تكوين السكيولين Squalene الى انزيم Squalene synthase و $NADPH^+$

6- يمكن توضيح تفاعلات الخطوة الثالثة بالشكل



سؤال(15): **ا شرح خطوة تكوين مركب الكولسترول Cholesterol ؟**

الجواب :

وتتضمن الخطوات التالية :

1- مركب السكيولين Squalene (الخطوة الثالثة) يعاني عملية اكسدة بواسطة جزيئة الاوكسيجين و NADPH مع وجود انزيم الايبوكسايديس Epoxidase ليعطي مركب سكيولين ايبوكسايد Squalene epoxide .

2- مركب سكيولين ايبوكسايد يتحول الى مركب حلقي بواسطة انزيم السايكليس Cyclase ليعطي مركب لانوستيرول Lanosterol

الـذي يعتـبر المركـب الاسـتيرودي الاول الـذي تم تصـنيعه (ثلاثـين ذرة كاربون).

3- يمكن توضيح تفاعلات الخطوة الرابعة بالشكل رقم ( )

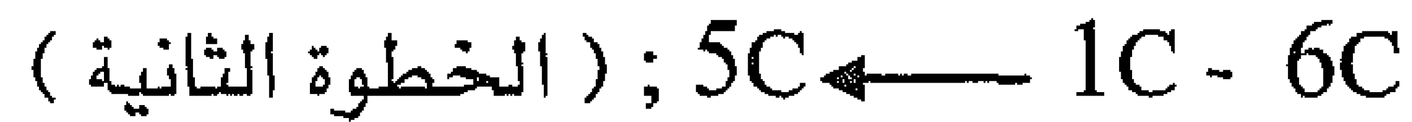
4- تحصـل بعـد ذالـك عمليـة تقطيـع الى مركـب لانوسـتيرول Lanosterol وتتمثل :

5- ازالـة ثلاثـة مجـاميع مـن المثيـل الموجـودة علـى ذرات الكـاربون 4 و14 لتنتج مركب زايموستيرول Zymosterol .

6- انتقال الاصـرة المزدوجـة الموجـودة بـين ذرات الكـاربون 8 و 9 الى ذرات الكـاربون بـين 5 و6 لتكـوين مركـب جديـد يسـمى ديموسـتيرول Demosterol ،وهـذا المركـب يكـون موجـود في دمـاغ الجـنين وغـير موجود في دماغ النافعين ،لكن يعاد وجوده في اورام الدماغ .

7- اختـزال الاصـرة الموجـودة في السلسـلة الجانبيـة بـين ذرة الكـاربون 24 و25 بواسـطة ال NADPH لتعطـي مركـب الكولسـترول .يمكـن تلخيص تصنيع الكولسترول من خلال ذرات الكاربون في الخطوات الاربعة كالاتي :

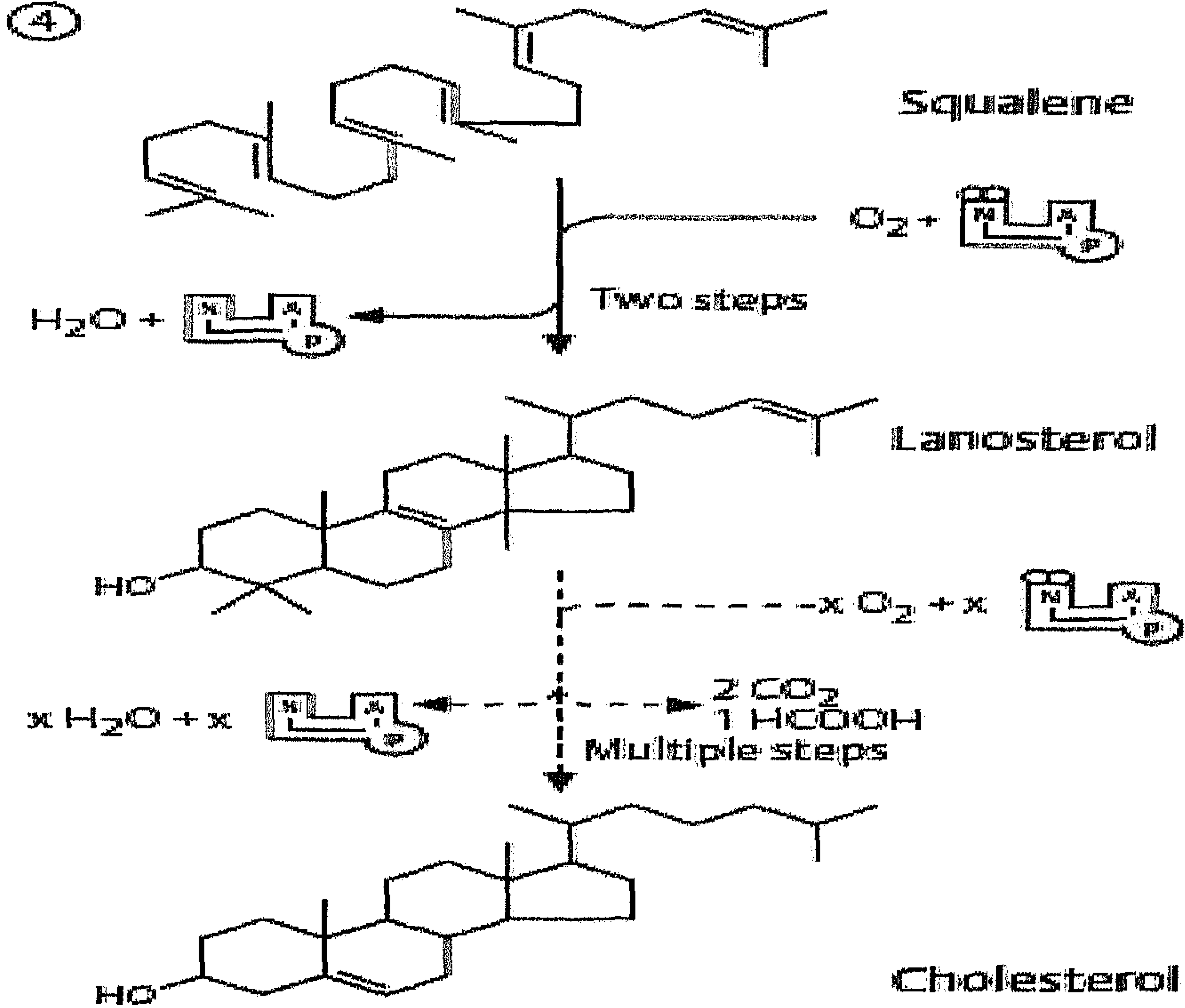






(الخطوة الثالثة)





ينتقل الكولستيرول المصنع داخل الكبد الى الانسجة المحيطة به بواسطة البروتين الدهني واطئ الكثافة Low density lipoprotein(LDL) في حين ينتقل الكولستيرول من الخلايا المحيطة بالكبد الى الكبد بواسطة البروتين الدهني عالي الكثافة High density lipoprotein(HDL). الكبد العضو الوحيد الذي يقوم بإفراز الكولستيرول على شكل الصفراء Bile والكبد يقوم بالسيطرة على مستوى الكولستيرول من خلال تحول الكولستيرول الى حوامض الصفراء Bile acids .

سؤال(16): كيف يتم الاستفادة من المركبات الوسطية Intermediates خلال مسار تصنيع الكولسترول؟

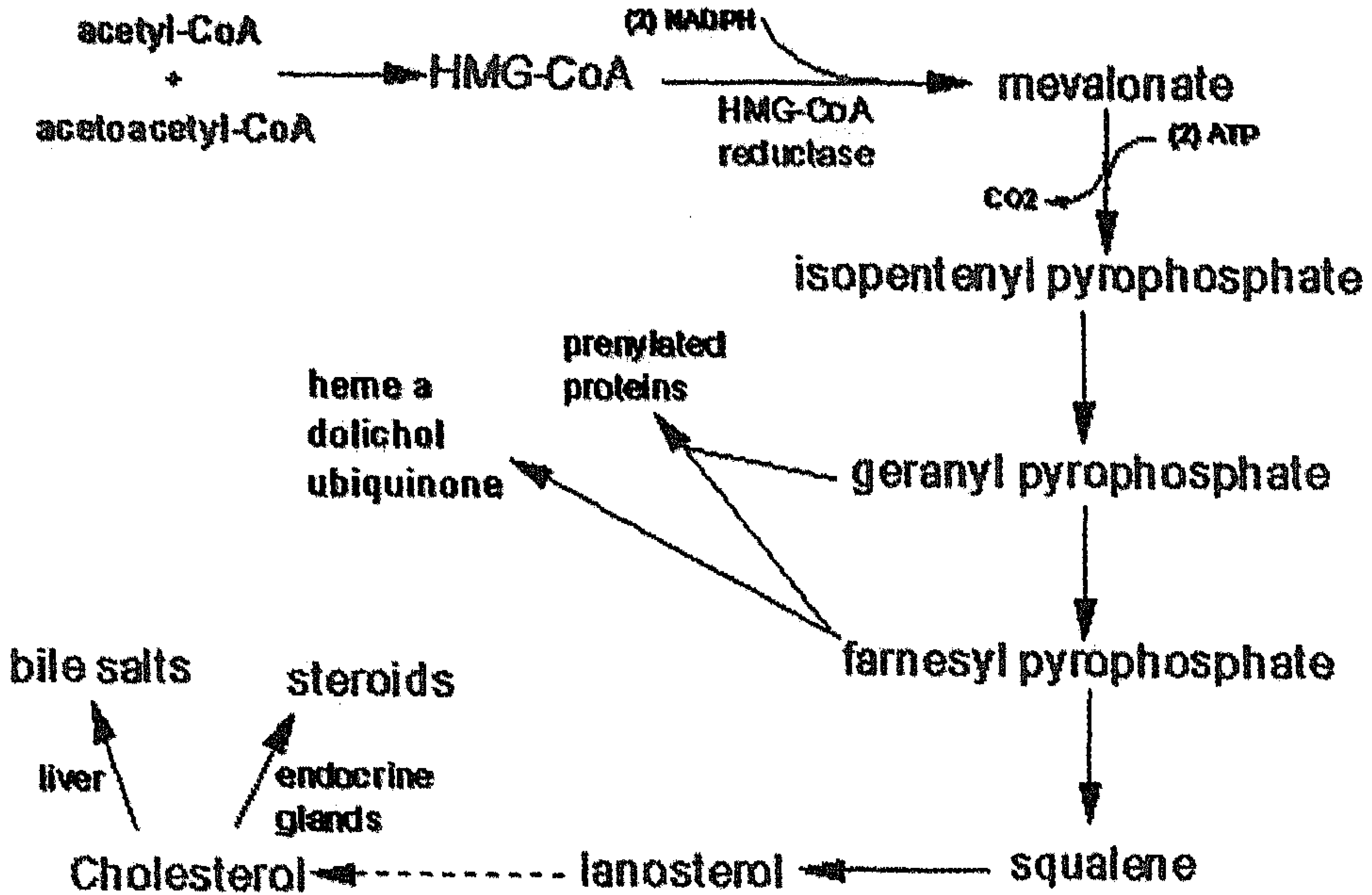
الجواب :

تستخدم المركبات الوسطية الناتجة من تصنيع الكولسترول في :

1- تصنيع البروتينات الموسعة للأوعية Prenylated Proteins
2- الدوليكول Dolichol
3- الكوانزايم كيوQ Coenzyme
4- تكوين السلسلة الجانبية للهيم اي Haem a.

سؤال(17): وضح بمخطط عملية تصنيع الكولسترول؟

الجواب :



سؤال(18): كيف يتم السيطرة (التنظيم) على تصنيع الكولسترول؟

الجواب :

إنزيم HMG-CoA reductase هو الأنزيم المنضم للكولسترول في الدم من خلال السيطرة على عملية التصنيع للمحافظة على المستوى الطبيعي للكولسترول في الجسم (150 -200ملغم/100 مل) وهذا التنظيم يعتمد على

1- تنظيم التغذية الراجعة Feedback control :

- زيادة تركيز الكولسترول والميفالونيت Mevalonate تقلل من تصنيع الانزيم .
- انتاج الانزيم كذلك يقل بواسطة الاحماض الصفراء Bile acids واملاح الصفراء Bile salts .

2- التنظيم الهرموني :

- الشكل غير المفسفر لإنزيم HMG-CoA reductase يقلل الشكل الفعال .
- هرمون الانسولين وهرمونات الدرقية Thyroid hormones تزيد من تصنيع الكولسترول .
- هرمون الكلوكاكون Glucagon والكلوكورتيكويد Glucocorticoids تقلل من تصنيع الكولسترول .

3- مقدار المتناول من الأغذية :

- التركيز العالي لكمية الكولسترول من المصدر الخارجي (الأغذية) تقلل من تصنيع الانزيم والكولسترول الخارجي والمصنع داخل الجسم يستهلك في تكوين أغشية الخلايا وفي تصنيع الهرمونات الاستيرويدية والحوامض الصفراء .أما الكولسترول المجهز من قبل الخلايا يحافظ على مستواه من خلال ثلاث ميكانيكيات :

- التنظيم بواسطة إنزيم HMG-CoA reductase
- تنظيم الزائد من الكولسترول الحر الموجود داخل الخلايا من خلال فعالية إنزيم اسايل كوانزايم أي -كولسترول ترانسفيريس Acyl CoA :cholesterol acyltransferase(ACAT)
- تنظيم مستويات الكولسترول الموجود في البلازما من خلال المستقبلات الوسطية للدهون الواطئة الكثافة LDL التي يتم من خلالها اخذ الكولسترول من قبل الخلايا والنقل المعاكس للدهون العالية الكثافة HDL.

4- **التثبيط بواسطة الادوية :** مثل لوفاستاتين Lovastatin ، كومباكتين Compactin ، ميفاستاتين Mevastatin سيمفاستاتين Simvastatin والفلوفاستاتين Fluvastatin تعتبر مثبطات تنافسية Competitive inhibitors للإنزيم وهذه تستخدم لتقليل مستوى الكولسترول .

5- **التركيز العالي للكولسترول الموجود في داخل الخلايا يقلل من الكولسترول المأخوذ من الدم .**

6- **الادينوسين الاحادي الفوسفيت الحلقي cAMP:** يثبط تصنيع الكولسترول من خلال تحويل انزيمreductase HMG-CoA الى الشكل غير الفعال .

7- **المجاعة Starvations :** تثبط الانزيم وتنشط انزيم HMG-CoA lyase الى تكوين الاجسام الكيتونية Ketone bodies .

سؤال(19): ما هو دور إنزيم HMG-CoA reductase السيطرة على تصنيع الكولسترول ؟

الجواب :

من خلال عملية الفسفرة Phosphorylation لبعض الأنزيمات تحصل عملية التنظيم و بواسطة إنزيم أل Reductase kinase تحصل عملية الفسفرة

لإنـزيم HMG-CoA reductase و إنـزيم أل(Reductase kinase(RK تحصـل عليه عملية فسـفرة أيضـا مـن قبـل إنـزيم أل(Reductase kinase kinase (RKK ليتحولا إلى الشكل الفعال.

سؤال(20): ما هي أشكال إنزيم Reductase kinase kinase المسيطرة على تصنيع الكولسترول ؟

الجواب :

هنالك شـكلين Isoform من إنزيم أل RKK احدهـما لا يعتمد على cAMP والآخـر يعتمـد علـى cAMP (ينشـط بوجـود أل cAMP) ومسـتوى ال cAMP الموجود في داخل الخلية ينضم بواسطة التحفيز الهرموني .

تصـنيع الكولسـترول يـنظم هرمونيـا ، حيـث هرمـون الأنسـولين يقلـل مـن مسـتوى ال cAMP وبـذلك ينشـط تصـنيع الكولسـترول ، في حـين إن هـرمـون الكلوكـاكـون Glucagon والابينفـرين Epinephrine تزيـد مـن مسـتوى ال cAMP وبدورها تثبط تصنيع الكولسترول .

سؤال(21): كيف أن زيادة مستوى أل cAMP تثبط تصنيع الكولسترول ؟

الجواب :

زيادة مسـتوى أل cAMP الموجـود في داخـل الخليـة تـؤدي إلى فسـفرة وتنشـيط المثبط الأول الفسـفوبروتين فوسـفيتيس (Phosphoprotein phosphatase Inhibitor1(PPI- الـذي يثـبط فعاليـة الفسـفوبروتين فوسـفيتيس Phosphoprotein phosphatase وبذلك يقلل من تحول (إزالة الفسفرة) الشـكل غير الفعـال إلى الشـكل الفعـال لإنـزيم HMG-CoA reductase وبذلك يقلل من تصنيع الكولسترول.

سؤال (22): كيف يقوم إنزيم HMG-CoA reductase السيطرة على تصنيع الكولسترول على المستوى الجيني ؟

الجواب :

1- السيطرة على المدى الطويل لا فعالية إنزيم HMG-CoA reductase من خلال السيطرة على مستوى التصنيع والتحطيم للأنزيم. وعندما مستوى الكولسترول عالي فان التعبيرExpression للجين المسئول عن تصنيع الكولسترول يقل، وبالعكس في حال ارتفاع مستوى الكولسترول ينشط التعبيرExpression للجين المسئول.

2- هرمون الأنسولين يزيد من تصنيع إنزيم HMG-CoA reductase.

3- معدل إنزيم HMG-CoA reductase الموجود في مجرى الدم ينظم أيضا بواسطة الكمية الموجودة من الكولسترول في الغذاء المأخوذ من قبل الشخص، حيث عندما يكون مستوى الكولسترول عالي في الدم، تزداد نسبة تحطم إنزيم HMG-CoA reductase .

سؤال(23): كيف يتم التخلص من الكولسترول الزائد عن الحاجة في الجسم ؟

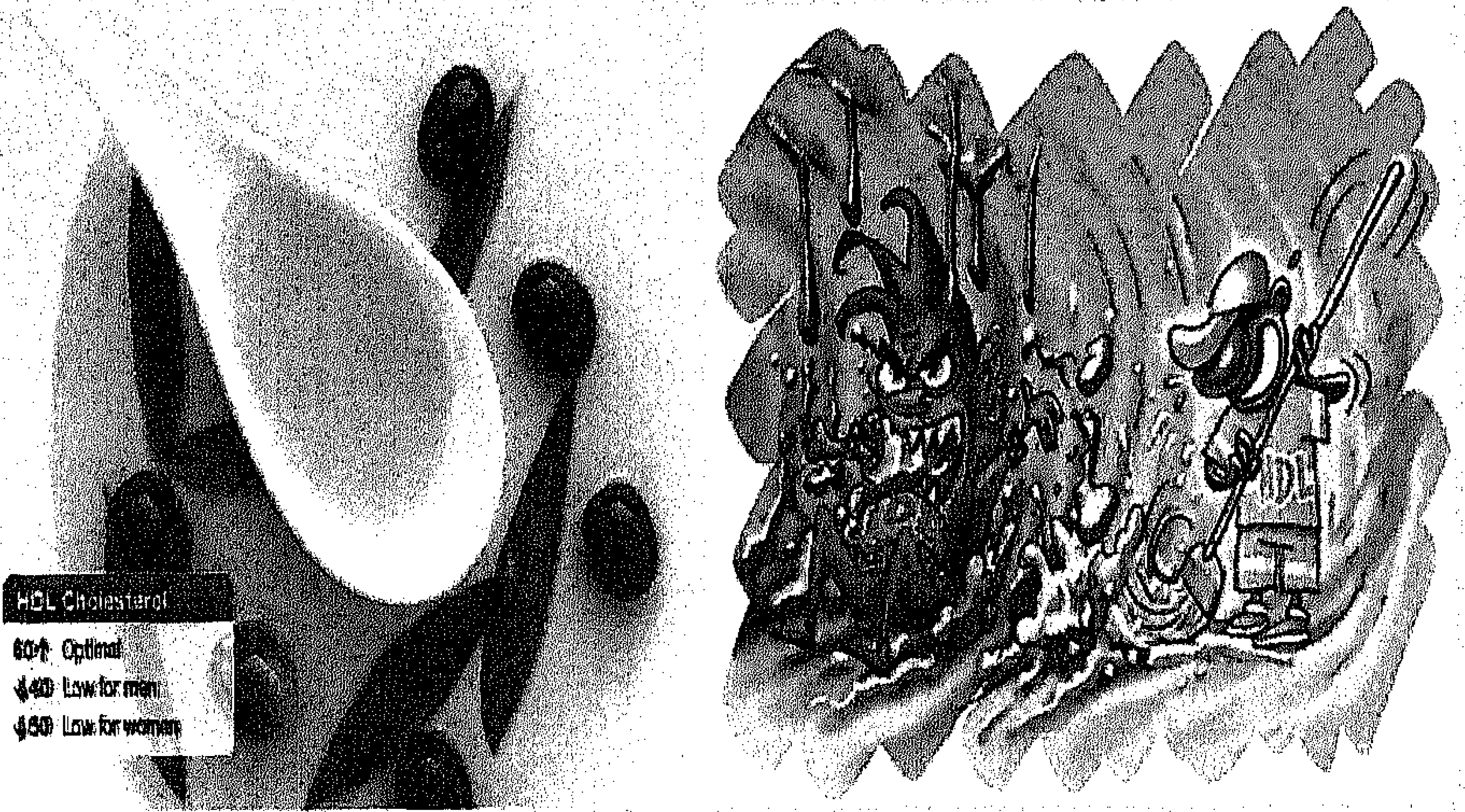
الجواب :

1- مسار الطرح الوحيد للكولسترول في الجسم هو التحول الى الاحماض الصفراء Bile acids .

2- طرح الكولسترول يحتاج الى التحول بشكل مؤستر مع الاحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة Polyunsaturated fatty acids، لذلك الاحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة تقلل من مستوى الكولسترول في الجسم وبذلك تعتبر مضادة لتكون الخثرة المسببة لحدوث توقفات القلب .ولهذا السبب ايضا ينصح باستخدام الزيوت الحاوية على الاحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة .

9

الفصل التاسع
تصنيع الأحماض الدهنية
Fatty acid synthesis



الكيمياء الحياتية
(الدهون)

الفصل التاسع

تصنيع الأحماض الدهنية

Fatty acid synthesis

سؤال(1): متى يتم تصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis في الخلايا ؟

الجواب :

يتم تصنيع الأحماض الدهنية في سايتوبلازم الخلايا وخاصة خلايا الكبد عندما تصبح زيادة في كمية الكاربوهيدرات والبروتينات المتناولة من قبل الغذاء حيث تتحول إلى أحماض دهنية داخل الكبد وتنتقل مع ثلاثي اسايل الكليسيرول المصنع داخل الكبد ايضا على شكل دهون بروتينية واطئة الكثافة جدا VLDL (بروتين قليل) تخزن في الأنسجة الدهنية على شكل ثلاثي اسايل كليسيرول Triacylclycerol ،ومن اهم الحوامض الدهنية التي يتم تصنيعها حامض البالمتك المشبع Palmitic acid (16 ذرة كاربون) .

يمكن تلخيص عملية التصنيع بالمعادلة التالية :


1 Acetyl CoA + 7 malonyl CoA + 14 NADPH + 14 H^+ -------→


1 palmitate (16 C)+ $7CO_2$ + 14 $NADP^+$ + $8CO_2$ + 6 H_2O

سؤال(2): ماهي الانسجة التي يتم بها تصنيع الأحماض الدهنية وفي أي جزء من الخلية ؟

الجواب :

يتم تصنيع الاحماض الدهنية في سايتوبلازم خلايا :

1- الكبد Liver
2- الأنسجة الدهنية Adipose tissue
3- الكلية Kidney

4- الدماغ Brain

5- وغدة الرضاعة للثديات Lactating mammary gland

6- الرئتين Lung

سؤال(3): ما ذا يسمى مسار تصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis؟

الجواب :

1- يسمى حلزون لاينيين Lynens spiral حيث تم دراسة عملية تصنيع الاحماض الدهنية من قبل فيبدور لاينيين Febdor Lynen وحصل على جائزة نوبل في عام 1964 .

2- يسمى بنظام تصنيع الاحماض الدهنية السايتوبلازمي لحصول عملية التصنيع في السايتوبلازم Cytoplasmic fatty acid synthase system.

3- كذلك يشار اليه بنظام تصنيع الاحماض الدهنية خارج المايتوكوندريا Extra mitochondrial fatty acid synthesis .

سؤال(4): ما هو الانزيم الذي يستخدم في تصنيع الأحماض الدهنية ؟

الجواب :

الانزيم المسؤول عن التصنيع هو معقد انزيمي متعدد Multi –enzyme complex يكون بشكل ثنائي Dimer (جزئين) كل جزء يتكون من وحدات متماثلة، كل وحدة تتكون من معقد يحتوي على عدة انزيمات :

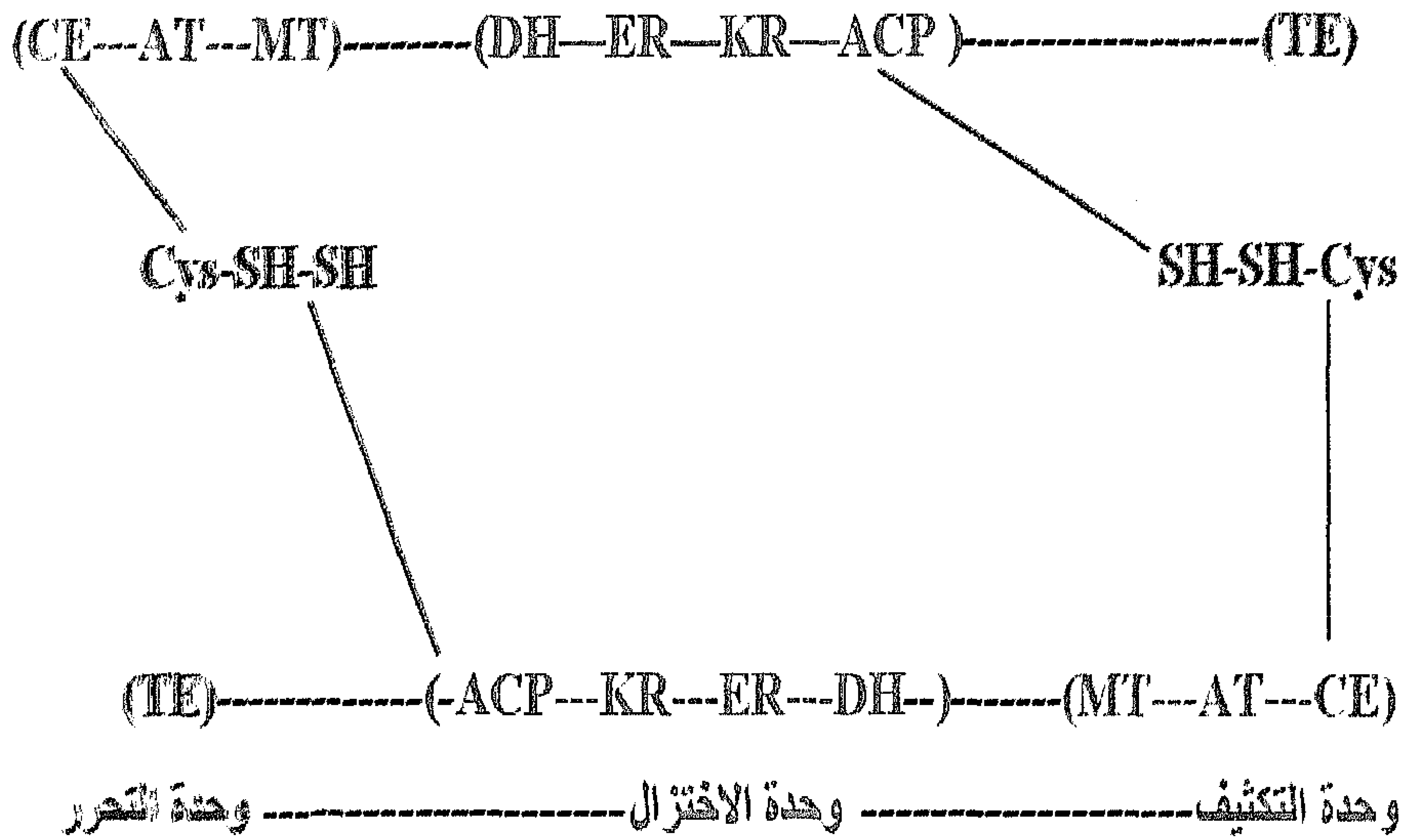
1- الوحدة الاولى تسمى وحدة التكثيف Condensing unit وتتكون من ثلاثة انزيمات(انزيم التكثيف Condensing enzyme(CE) ، استايل ترانس اسيليس Acety transacylase(AT) ومالونيل ترانس اسيليس Malonyl transacylase(MT)).

2- الوحدة الثانية تسمى وحدة الاختزال Reduction unit وتتكون من اربعة انزيمات(البروتين الناقل للاسايل Acyl carrier protein(ACP)(

،كيتو اسايل ريدكتيس Keto acyl reductase(KAR) ، اينويل ريدكتيس Enoyl reductase(ER) والديهايدرتيس Dehydratase(DH)

3- الوحدة الثالثة تسمى وحدة التحرر Releasing unit وتتكون من ازيم الثايواستريس Thio-estrase(TE) .

ترتبط وحدة التكثيف الموجودة في احد الاجزاء مع وحدة الاختزال الموجودة في الجزء الثاني بواسطة (SH-SH-Cys) لتكون معقد يحتوي سبعة انزيما



ومن الفوائد المهمة لوجود الانزيم بهذا الشكل هو سهولة ارتباط المركبات الوسطية الموجودة في التفاعل مع المواقع الفعالة للإنزيم .وان كل الانزيمات الموجودة في المعقد تشفر من جين واحد لذلك كل الانزيمات تكون متواجدة بتراكيز جزيئية متساوية وهذا يعزز من عمل كفاءة الانزيم.

سؤال(5): وضح الخطوة الاولى لتصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis ؟

الجواب :

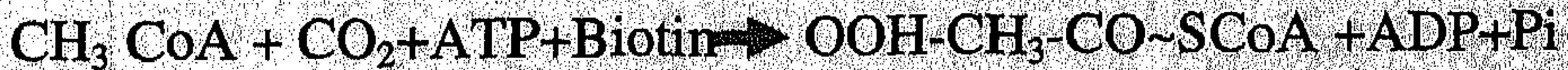
1- اضافة جزيئة ثاني اوكسيد الكاربون CO_2 الى الاستايل كوانزايم أي Acety CoA ليتكون المالونيل كوانزايم أي Malonyl CoA (يحوي ثلاثة ذرات كاربون).

2- يحصل التفاعل بوجود انزيم الاستايل كوانزايم أي كاربوكسليس Acety CoA carboxylase(الانزيم المحدد لسرعة التفاعل) والبايوتين Biotin كمساعد للإنزيم (احد فيتامينات معقد بي B complex vitamin).

3- يعتبر انزيم منظم الوستيري ينشط بواسطة الستريت Citrate ويثبط بواسطة البالمتويل الاستايل كوانزايم أي Palmitoyl CoA .

4- يحتاج التفاعل طاقة بشكل ATP ليتحول الى ADP +Pi .

5- التفاعل غير عكسي.

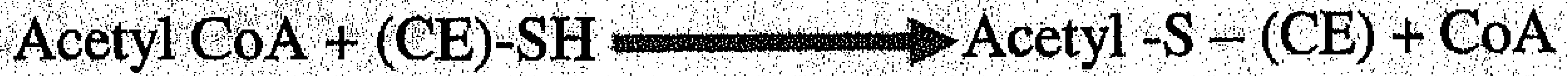


$CH_3\,CoA + CO_2 + ATP + Biotin \rightarrow OOH\text{-}CH_3\text{-}CO\sim SCoA + ADP + Pi$

سؤال(6): وضح الخطوة الثانية لتصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis ؟

الجواب :

1- بواسطة انزيم استايل ترانس اسيليس Acetyl transacylase(AT) يحصل انتقال مجموعة استايل (2 ذرة كاربون) من وحدة التكثيف الموجودة في احدى اجزاء الانزيم المعقد لتصنيع الاحماض الامينية الى مجموعة الثايول سيستينيل Cysteinyl SH group الموجودة في وحدة التكثيف Condensing enzyme(CE) للجزء الاخر للإنزيم المعقد.


Acetyl CoA + (CE)-SH → Acetyl -S – (CE) + CoA

2- جزيئة واحدة من الاستايل كوانزايم اي Acetyl CoA (2 ذرة كاربون) و جزيئة واحدة من المالونيل كوانزايم اي Malonyl CoA (3 ذرات كاربون) ترتبط مع المعقد الأنزيمي المتعدد Multi – enzyme complex.

3- انزيم المالونيل ترانس اسيليس Malonyl transacylase(MT) الموجود في وحدة التكثيف للإنزيم المعقد يقوم بنقل مجموعة المالونيل الى مجموعة الثايول SH الموجودة في البروتين الناقل لمجموعة الاسايل Acyl carrer protein(ACP) .


Malonyl CoA + ACP-SH → Malonyl-S – ACP + CoA

سؤال(7): وضح الخطوة الثالثة (التكثيف) لتصنيع الأحماض الدهنية

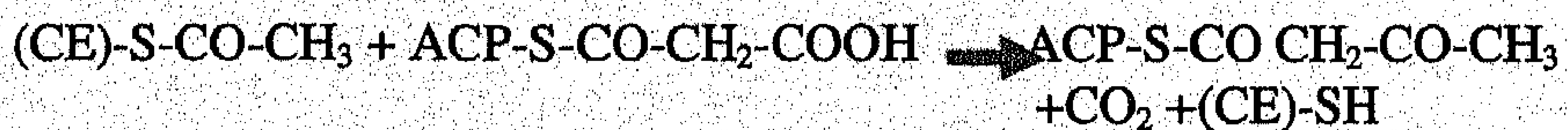
Fatty acid synthesis

الجواب :

1- يتم تكثيف جزيئة واحدة من الاستايل كوانزايم اي Acetyl CoA (2 ذرة كاربون) و جزيئة واحدة من المالونيل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Malonyl acyl carrier protein(ACP) (3 ذرات كاربون) ليتكون بيتا كيتو اسايل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Beto-keto acyl ACP او اسيتو اسيتايل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Aceto-acetyl ACP .

2- يحصل التفاعل بوجود انزيم التكثيف Condensing enzyme .

3- يحصل فقدان جزيئة ثاني اوكسيد الكاربون CO_2 خلال التفاعل .


$(CE)\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_3 + ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}COOH \rightarrow ACP\text{-}S\text{-}CO\ CH_2\text{-}CO\text{-}CH_3 + CO_2 + (CE)\text{-}SH$

سؤال(8): وضح الخطوة الرابعة (الاختزال الاولى) لتصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis ؟

الجواب :

يتم اختزال الاسيتو اسيتايل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Aceto-acetyl ACP بواسطة ال NADPH وانزيم البيتا كيتو اسايل ردكتيس Beto-keto acyl reductase ليتكون مركب جديد يسمى بيتا هيدروكسيل بيوتيريل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Beta hydroxyl butyryl ACP .



$ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_3 + NADPH + H^{ssa} \rightarrow ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}CH_3 + NADP^+$

سؤال(9): وضح الخطوة الخامسة (سحب جزيئة ماء) لتصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis ؟

الجواب :

يتم سحب جزيئة ماء من بيتا هيدروكسيل بيوتيريل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Beta hydroxyl butyryl ACP بواسطة انزيم الديهايدرتيس Dehydratase(DH) ليكون اينويل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Enoyl ACP او يسمى الفا بيتا الاسايل غير المشبع Alpha beta unsaturated acyl ACP .



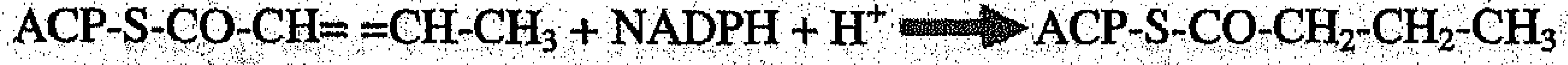
$ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}CH3 \rightarrow ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH{=}{=}CH\text{-}CH_3 + H_2O$

سؤال(10): وضح الخطوة السادسة (الاختزال الثاني) لتصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis ؟

الجواب :

1- يتم اختزال اينويل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Enoyl ACP بواسطة انزيم الاينول ريدكتيس Enoyl reductase .

2- يستهلك التفاعل جزيئتين من ال NADPH ليكون بيوتيريل للبروتين الناقل لمجموعة الاسايل Butyryl ACP (4 ذرات كاربون).



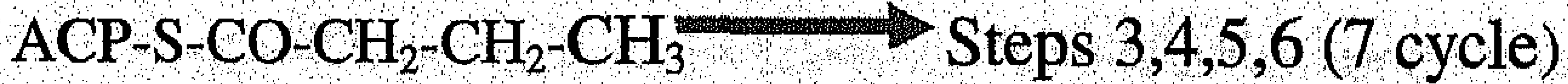
$$ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH{=}{=}CH\text{-}CH_3 + NADPH + H^+ \longrightarrow ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

سؤال(11): وضح الخطوة السادسة (التفاعلات الدورانية) لتصنيع الاحماض الدهنية Fatty acid synthesis ؟

الجواب :

1- مجموعة البيوتيريل تنتقل الى مجموعة الثايول الموجودة في وحدة التكثيف (احد اجزاء الانزيم) وجزيئة المالونيل كوانزايم الثانية 2nd Malonyl CoA ترتبط الى مجموعة الثايويل للفوسفو بانتوثيل Phospho-pantothenyl SH group .

2- تحصل سلسلة من التفاعلات المتكررة : التكثيف ، الاختزال الاول، سحب جزيئة ماء والاختزال الثاني (الخطوات 6,5,4,3) وبمقدار نتيجة نهائية مقدارها سبعة دورات ليكون في النهاية حامض البالمتيك Palmitic acid (16 ذرة كاربون).



$$ACP\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \longrightarrow \text{Steps 3,4,5,6 (7 cycle)}$$

سؤال(12): وضح الخطوة السابعة (تحرر الحامض الدهنية) في تصنيع الأحماض الدهنية Fatty acid synthesis ؟

الجواب :

1- يتحرر حامض البالمتيك Palmitic acid (16 ذرة كاربون) من المعقد الانزيمي المتعدد بواسطة انزيم الثايواستريس Thio-esterase او فعالية الدي -اسيليس De-acylase .

2- يتحرر حامض البالمتيك Palmitic acid في الكبد والانسجة الدهنية ، لكن غدة الرضاعة للثديات Lactating mammary gland يكون

الناتج النهائي فيها هو حامض الكابريك Capric (10 ذرات كاربون) وحامض الايوريك Lauric (12 ذرة كاربون)، لذلك حليب الامهات يحتوي هذه الاحماض الدهنية ذات السلسلة المتوسطة Medium chain فقط ، في حين يحتوي حليب الابقار على الاحماض الدهنية التي تملك عدد فردي Odd من ذرات الكاربون.

Steps 3,4,5,6 (7 cycle) $+H_2O$------ حامض البالمتيك Palmitic acid

سؤال(13): ما مصدر الNADPH التي تستخدم في تصنيع الأحماض الدهنية ؟

الجواب :

مصدر الNADPH التي تستخدم في تصنيع الأحماض الدهنية (الخطوة 6,4) كقوة مختزلة ومساعد انزيمي Coenzyme لإنزيم التصنيع من خلال :

1- مسار البنتوز فوسفيت Pentose phosphate pathway كمصدر رئيسي، يحصل في الانسجة التي تملك فعالية التحطيم الدهني Lipogenesis مثل الكبد ، الانسجة الدهنية وغدة الرضاعة للثديات Lactating mammary gland .

2- من خلال تفاعل التالي الذي يحصل في السايتوبلازم بوجود انزيم مالك Malic enzyme



وهو نفس التفاعل الذي يساعد في انتقال الاوكزالواستيت Oxaloacetate من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا .حيث كل جزيئة واحدة من الاستايل كوانزايم أي Acetyl Co A تنتقل الى السايتوبلازم بشكل ستريت Citrate تكون جزيئة واحدة من NADPH .

سؤال(14): ماهي المادة الاساس في تصنيع الأحماض الدهنية ؟

الجواب :

الاستايل كوانيزايم أي Acetyl CoA المتكون من البايروفيت الناتج بدوره من الكلوكوز (الكاربوهيدرات) الموجود في داخل المايتوكوندريا.

سؤال(15): ما هو الفيتامين او الفيتامينات المتضمنة في التصنيع الداخلي للأحماض الدهنية ؟

الجواب :

1- فيتامين حامض البانتوثينك Pantothenic acid الموجود بشكل 4 - فوسفوبانتيثين 4-phosphopantetheine في البروتين الناقل لمجموعة الاسايل ACP .الداخل في تركيب الكوانزايم أي CoA .

2- فيتامين البايوتين الموجود في الخطوة الاولى .

سؤال(16): ماهي المواد الاساسية المتضمنة في التصنيع الداخلي للأحماض الدهنية ؟

الجواب :

1- الاستايل كوانيزايم أي Acetyl CoA .

2- جزيئة ثاني اوكسيد الكاربون CO_2 التي تكون بشكل (HCO_3).

3- ال NADPH.

سؤال(17): كيف يتم انتقال الاستايل كوانيزايم أي Acetyl CoA من المايتوكوندريا الى السايتوبلازم عند تصنيع الأحماض الدهنية ؟

الجواب :

من خلال الخطوات التالية:

1- الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا لا يستطيع ان يسمح للاستايل كوانيزايم أيAcetyl CoA بالمرور من خلاله. لذلك يتحول الى السترين

Citrate في داخل المايتوكوندريا الذي يستطيع النفوذ من خلال الغشاءوالوصول الى السايتوبلازم.

2- الستريت Citrate ينتقل من المايتوكوندريا بواسطة ناقلات دورة Tricarboxylic acid .

3- يتحول الستريت Citrate في السايتوبلازم الى الاستايل كوانزايم أي Acetyl CoA والاوكزالواستيك اسد(Oxaloacetic acid (OAA.

4- الاستايل كوانزايم أي Acetyl CoA يبقى في السايتوبلازم ليتم تصنيع الأحماض الدهنية اما الاوكزالواستيك اسد Oxaloacetic acid (OAA) فيعود الى المايتوكوندريا.

سؤال(18): ما هو مصير الاوكزالواستيك اسدOxaloacetic acid (OAA) المتكونة في السايتوبلازم ؟

الجواب :

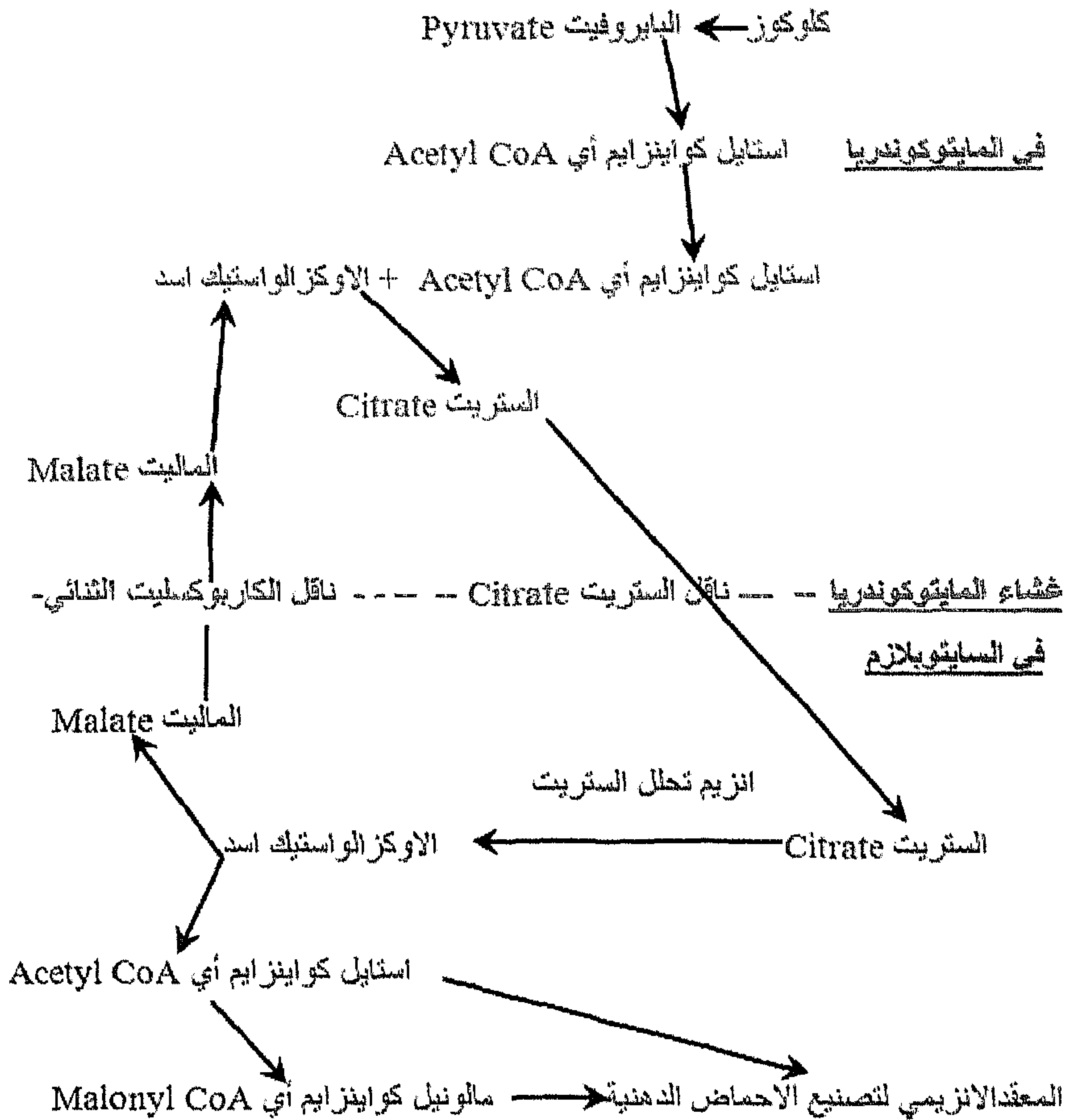
1- الاوكزالواستيك اسد(Oxaloacetic acid (OAA لا يستطيع ان يعبر الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا ،لذلك يتحول الى الماليت Malate (يستطيع العبور من خلال الغشاء) بواسطة الانزيم السايتوسولي Cytosolic malate dehydrogenase.

2- في داخل المايتوكوندريا يتحول الماليت Malate الى الاوكزالواستيك اسد(Oxaloacetic acid (OAA بواسطة الانزيم المايتوكوندريا Mitochondrial malate dehydrogenase.

3- عودة الاوكزالواستيك اسد(Oxaloacetic acid (OAA الى المايتوكوندريا تسمى Malate shuttle .

سؤال(19): ارسم مخطط يوضح مصدر ذرات الكاربون الموجود في المادة الاساس لتصنيع الأحماض الدهنية ؟

الجواب :

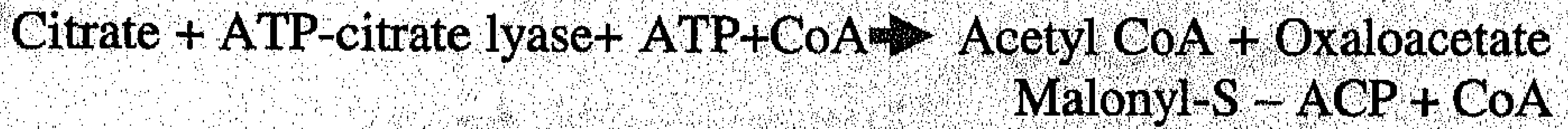


سؤال(20): ما هو عمل انزيم الستريت المحلل المعتمد على الطاقة ATP-citrate lyase ؟

الجواب :

يقوم بتحويل الستريت Citrate الى الاستايل كو انزايم أي Acetyl CoA و حامض الاوكزالواستيك Oxaloacetic acid (OAA) في السايتوسول ويعتمد

التفاعل على وجود الطاقة بشكل ATP وال كو انزايم أي CoA , لذلك يعتبر الانزيم المسؤول عن تجهيز المادة البادئ لتصنيع الاحماض الدهنية في السايتوسول


Citrate + ATP-citrate lyase+ ATP+CoA ➡ Acetyl CoA + Oxaloacetate
Malonyl-S – ACP + CoA

سؤال(21): كيف يتم تنظيم تصنيع الأحماض الدهنية ؟

الجواب :

1- بواسطة انزيم الاستايل كوانزايم أي كاربوكسيليس Acetyl CoA carboxylase ويسمى انزيم مفتاح التصنيع Key enzyme ، ينشط بواسطة الستريت Citrate ، ويرتفع مستوى الستريت فقط عندما يزداد مستوى الاستايل كوانزايم أي Acetyl CoA والطاقة ATP ، حيث مستوى التصنيع يقل عندما يكون مستوى تركيز الكلوكوز قليل ، ويثبط الانزيم عند ارتفاع مستوى الباليميتول كوانزايم أي Palmitoyl CoA (الناتج النهائي).

2- هرمون الانسولين يعزز من تصنيع الاحماض الدهنية وذلك من خلال زيادة دخول الكلوكوز الى الخلايا الدهنية وزيادة فعالية انزيم البايروفيت ديهايدروجينيس Pyruvate dehydrogenase ، الاستايل كوانزايم أي كاربوكسيليس Acety CoA carboxylase والكليسيرول فوسفيت اسايل ترانسفيريس Glycerol phosphate acyl transferase. كذلك الانسولين يثبط من فعالية انزيم الهرمون سنستيف لايبيس Hormone sensitive lipase ، ويقلل من عملية تحطم الدهون Lipolysis .

3- هرمون الكلوكاكون Glucagon وهرمون الايباينفرين Epinephrine يقللان من فعالية انزيم الاستايل كوانزايم أي كاربوكسيليس

Acetyl CoA carboxylase(بواسطة فسفرة الانزيم) وان كلا الهرمونين يثبطان عملية تصنيع الدهون Lypogenesis .

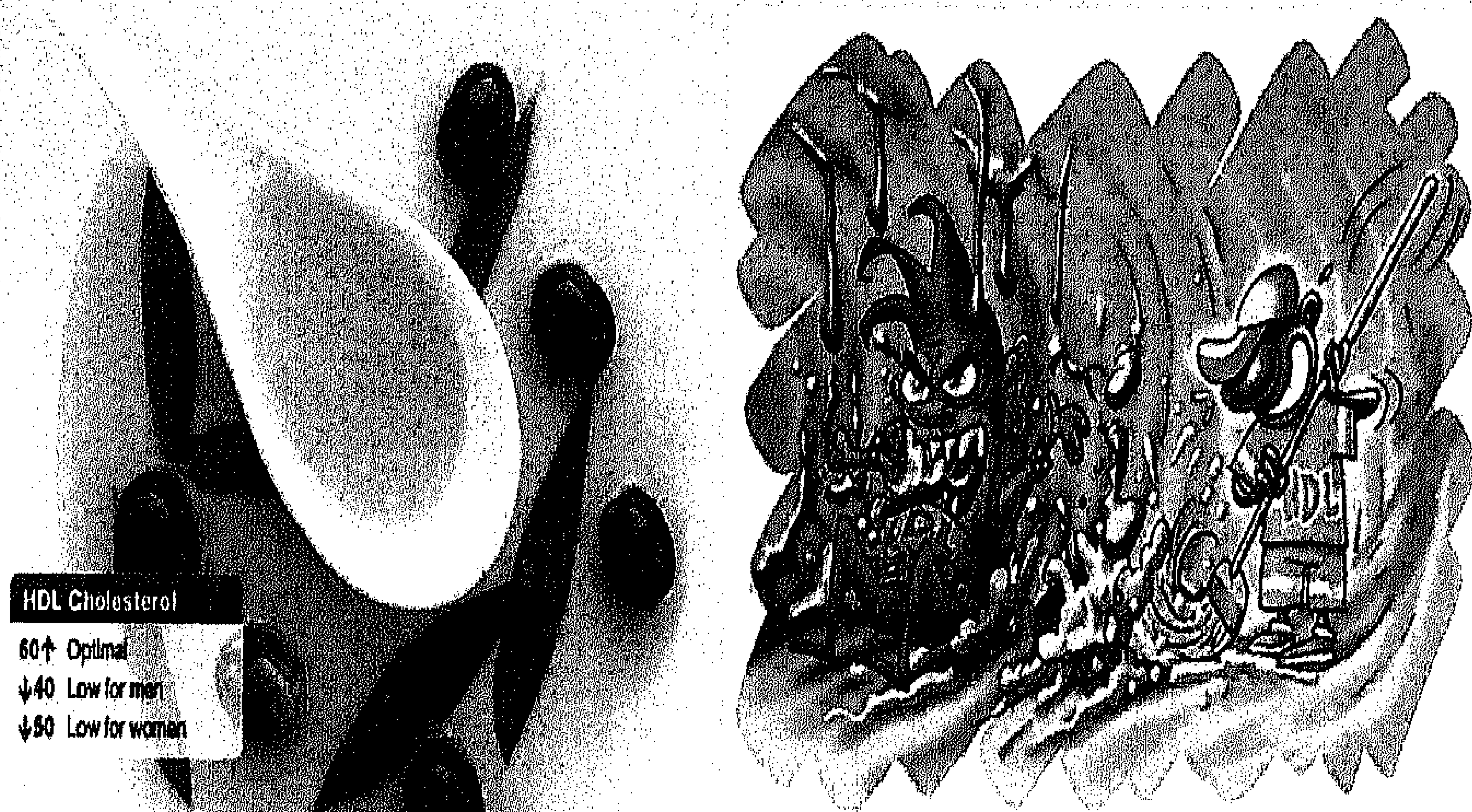
4- توفر المواد الاساسية المسئولة عن تصنيع الاحماض الدهنية مثل الاستايل كوانزايم أي(تتوفر في حالة زيادة الكاربوهيدرات وقلة مستوى الاحماض الدهنية) وتوفر الستريت Citrate في السايتوبلازم الذي يعتبر عامل مهم في تنظيم التصنيع.

10

الفصل العاشر

تصنيع وتحلل الأجسام الكيتونية

Ketogenesis and ketolysis



الكيمياء الحياتية (الدهون)

الفصل العاشر

تصنيع وتحلل الأجسام الكيتونية

Ketogenesis and ketolysis

سؤال(1): عدد الاجسام الكيتونية Ketone bodies **؟ ماهي القيمة الطبيعية ؟**

الجواب :

الاجسام الكيتونية هي :

1- الاسيتواستيت Aceto acetate كجسم كيتوني اولي .

2- البيتا هيدروكسي بيوتريت β-hydroxy butyrate كجسم كيتونية ثانوية.

3- الاسيتون Acetone كجسم كيتونية ثانوية.

التركيز الطبيعي للأجسام الكيتونية في الدم اقل من 1 ملغرام /100 مل .لكن يزداد في حالية المجاعة Starvation ومرض السكري Diabetes mellitus.

ويتم التعرف على الاجسام الكيتونية بواسطة اختبار روذر Rothera's test .

سؤال(2): اين ومتى يتم تكوين الأجسام الكيتونية Ketogenesis **؟**

الجواب :

1- يتم تكوين الأجسام الكيتونية في داخل المايتوكوندريا لخلايا الكبد فقط ومن الحوامض الدهنية .

2- المادة الاساس لتصنيع الاجسام الكيتونية هي الاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA المتكونة من البايروفيت Pyruvate ، اكسدة الاحماض الدهنية ومن بعض الاحماض الامينية .

3- تحصل العملية بعد نفاذ عملية تحطم الكلايكوجين أثناء فترة المجاعة Starvation (الصيام) وعند مرضى السكري النوع الاول (المعتمد على الانسولين) والثاني (غير المعتمد على الأنسولين) ، حيث ينخفض مستوى السكر في الدم ويزداد هرمون الكلوكاكون Glucagon المحفز والمنشط لمعدل تحطم الدهون Lipolysis الموجودة، الزيادة في التحطيم تؤدي الى زيادة الاحماض الدهنية الحرة في الدم .

4- تدخل الاحماض الدهنية الى المايتوكوندريا لتدخل الى اكسدة بيتا لإنتاج الطاقة .

5- عندما تزداد عملية تحطم الدهون ويزداد دخول الاحماض الدهنية الى المايتوكوندريا ،يزداد تكون جزيئات الاسيتايل كوانزايم اي CoA Acetyl التي تدخل الى دورة كريبس لإنتاج الطاقة بشكل الطبيعي، لكن في مرضى السكري والمجاعة فان نسبة هرمون الكلوكاكون/ الانسولين تزداد والتي تؤدي الى تنشيط كل انزيمات مسار تكون الكلوكوز من مصادر غير كاربوهيدراتية Gluconeogenesis .وبذلك يزداد دخول الاوكزالواستيت Oxaloacetaete الى المسار ،ونتيجة للزيادة فان دورة كريبس لا تعمل بشكل كامل .

6- من جانب تكون زيادة في جزيئات الاسيتايل كوانزايم اي CoA Acetyl ومن جانب اخر استهلاكها يقل . لذلك جزيئات الاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA تأخذ مسار بديل في تكوين الاجسام الكيتونية ،هذه الزيادة الكبيرة هي الاشارة الى الدخول في مسار تكون الاجسام الكيتونية كمصدر بديل للطاقة. لذلك يقال بان الكاربوهيدرات ضرورية لأيض الدهون او ان الدهون تحترق تحت نار الكاربوهيدرات .(أي لا تتكون الاجسام الكيتونية الا بعد وجود فائض من المواد الكاربوهيدراتية (الاوكزالواستيت Oxaloacetaete).

7- جزيئات الاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA تتحول الى الأجسام الكيتونية في الكبد وتشمل الاسيتواستيت Aceto acetate كجسم

كيتوني اولي والبيتا هيدروكسي بيوتريت β-hydroxy butyrate والاسيتون Acetone كأجسام كيتونية ثانوية.

8- يستفاد من الاجسام الكيتونية كمصدر بديل للطاقة لكل خلايا الجسم عدى خلايا الكبد لعدم وجود الانزيم المحلل للأجسام الكيتونية .وان عضلات القلب وغشاء الكليتين تفضل الاجسام الكيتونية على الكلوكوز كمصدر للطاقة.

سؤال(3): وضح خطوات تصنيع الأجسام الكيتونية Ketogenesis في الكبد ؟

الجواب :

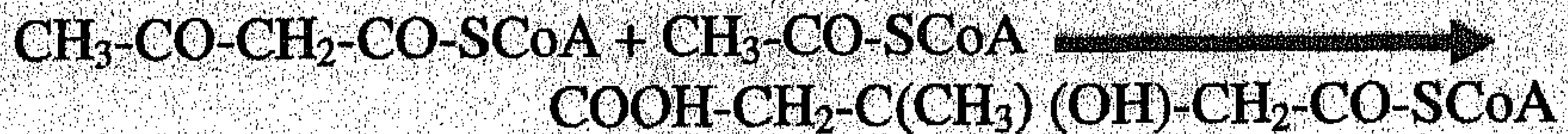
عملية التصنيع تتمثل بالخطوات التالية :

1- **خطوة التكثيف Condensation** : جزيئتين من الاستايل كوانزايم اي Acetyl CoA تتكثف لتكون الاسيتواستايل كوانزايم أي Acetoacety CoA، بواسطة انزيم الاسيتواستايل كوانزايم أي ساينثيس Acetoacety CoA synthase .



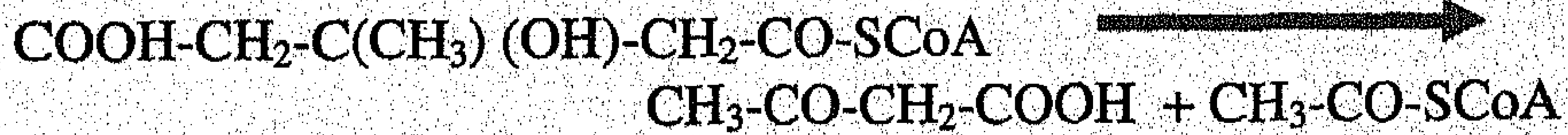
$CH_3\text{-}CO\text{-}SCoA + CH_3\text{-}CO\text{-}SCoA \longrightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}SCoA$

2- **خطوة تكوين بيتا هيدروكسي بيتا ميثايل كلوتاريل كوانزايم أي Beta hydroxyl beta methyl glutaryl CoA (HMG CoA)** ؛ وتحصل من خلال اضافة جزيئة اخرى (الاستايل كوانزايم اي Acetyl CoA) مع الاسيتواستايل كوانزايم أي Acetoacety CoA بوجود انزيم HMG CoA synthase المايتوكوندري ، يوجد نوع اخر في السايتوسول يستخدم لتصنيع الكولسترول يسمى HMG CoA reducatase .



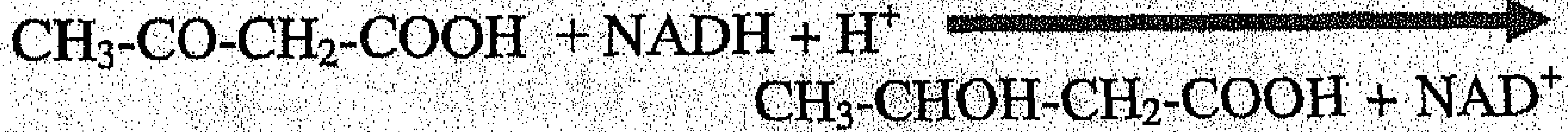
$CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}SCoA + CH_3\text{-}CO\text{-}SCoA \longrightarrow COOH\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)(OH)\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}SCoA$

3- خطـوة التحلل **Lysis**: وتحصـل مـن خـلال اضـافة جزيئة مـاء ليتكـون الاسيتواسـتيت Aceto acetate(جسـم كيتـوني اولـي) وجزيئة الاسـتايل كـوانزايم اي Acetyl CoA بواسـطة انـزيم HMG CoA lyase الموجـود في الكبد فقط (من الممكن ان تتكون الاسيتواسـتيت Aceto acetate من الاحماض الامينية التي تعطـي اجسـام كيتونيـة Ketogenic amino acid مثـــل ليوســـين Leucine ، لايســـين Lysine ، فنيـــل الانـــين Phenyalanine والتايروسين Tyrosine .



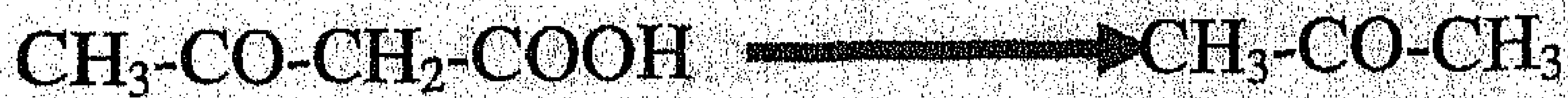
$$COOH\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)\,(OH)\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}SCoA \longrightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}COOH + CH_3\text{-}CO\text{-}SCoA$$

4- خطـوة الاختـزال **Reduction**: ويحصـل اختـزال الاسيتواسـتيت Aceto acetate الى البيتـا هيدروكسـي بيوتريـت β-hydroxy butyrate (جسـم كيتـوني ثانوي) ،بوجود انزيم الديهايدروجينيس Dehydrogenase .



$$CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}COOH + NADH + H^+ \longrightarrow CH_3\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}COOH + NAD^+$$

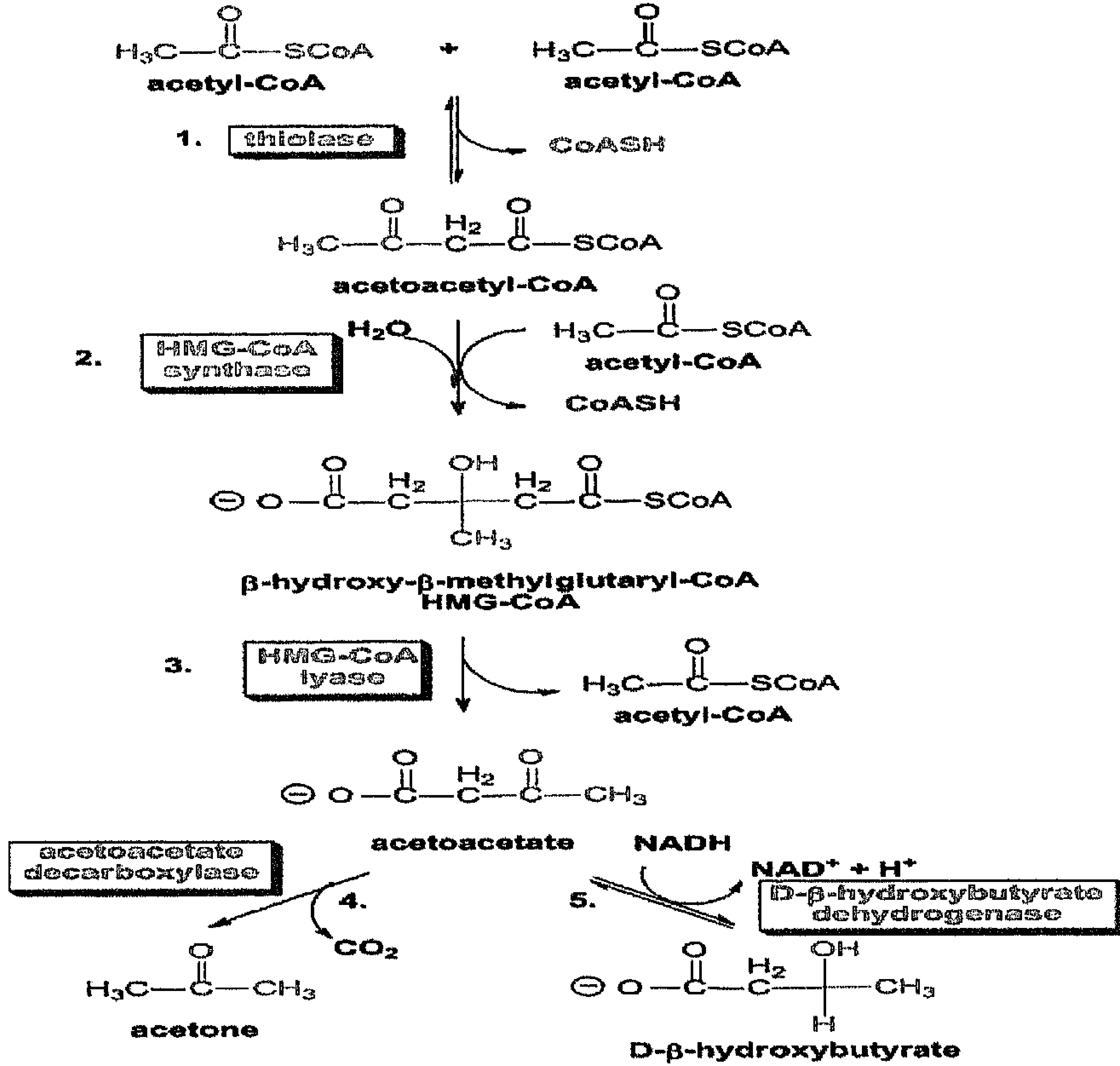
5- خطـوة ازالـة مجموعـة ثـاني اوكسـيد الكـاربون **Decarboxylation** بشـكل تلقـائي **Spontaneous** : وينـتج مـن خلالهـا تكـون الاسـيتون (جسم كيتوني ثانوي)، لا يحتاج التفاعل الى انزيم وانما يحصل بشـكل



$$CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}COOH \longrightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}CH_3$$

سؤال(4): وضح بمخطط عملية تصنيع الأجسام الكيتونية Ketogenesis في الكبد ؟

الجواب :



سؤال(5): ماهي العوامل التي تؤثر على تصنيع الأجسام الكيتونية Ketogenesis في الكبد ؟

الجواب :

1- تحلل الدهن الموجود في الانسجة الدهنية والمتمثل بواسطة ثلاثي اسايل الكليسيرول Triacylglycerol .

2- مستويات الكارنيتين Carnitine وانزيم الكارنيتين الاول CAT-1 .

3- مستويات الاوكزالواستيت Oxaloacetaete.

سؤال(6): كيف يتم تنظيم تصنيع الأجسام الكيتونية Ketogenesis في الكبد ؟

الجواب :

1- تحفيز هرمون الكلوكاكون Glucagon وتثبيط هرمون الانسولين مؤديا الى زيادة عملية تحلل الدهون Lipolysis .

2- الاسايل كوانزايم اي Acyl CoA المتكون بعد تنشيط الاحماض الدهنية اما يتأستر او يعاني اكسدة بيتا في حالة الصيام يحصل تنشيط لانزيم الكارنيتين الاول CAT-1 واكسدة الاحماض الدهنية الحرة تزداد وبذلك يتكون زيادة من الاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA .

3- الاسيتايل كوانزايم اي Acetyl CoA اما يدخل الى دورة كريبس او يؤدي الى تكوين الاجسام الكيتونية .اذا الاوكزالواستيت Oxaloacetaete قليلة ،يحصل تكوين الى الاجسام الكيتونية كما في المجاعة ومرض السكري .

سؤال(7): ماهي المواد المولدة للأجسام الكيتونية Ketogenic substances والمضادة لتكوينها Antiketogenic ؟

الجواب :

1- المواد المولدة للأجسام الكيتونية Ketogenic substances: كل الاحماض الدهنية الحرة (دهون الطعام) والحوامض الامينية مثل ليوسين Leucine ، لايسين Lysine ، فنيل الانين Phenyalanine والتايروسين Tyrosine.

2- المواد المضادة لتكوين للأجسام الكيتونيةAntiketogenic : كل الكاريوهيدرات ،هرمون الانسولين Insulin والاحماض الامينية المولدة

للكلوكوز Glucogenic amino acid ،وجزء الكليسيرول Glycerol الموجود في الدهون يكون مولد الى الكلوكوزGlucogenic .

سؤال(8): وضح خطوات تحطيم الأجسام الكيتونية Ketolysis في الكبد ؟

الجواب:

عملية التحطيم تتمثل بالخطوات التالية :

1- عملية التصنيع تحصل في الكبد لكن عملية التحطيم تحصل في كل الخلايا المحيطية الموجودة في الجسم عدى خلايا الكبد لعدم احتوائه على انزيم ثايوفوريس Thyophorase المحلل للأجسام الكيتونية .

2- الجسم الكيتوني الاسيتواستيت Aceto acetate يتم تنشيطه الى الاسيتواستايل كوانزايم أي Acetoacetyl CoA بواسطة انزيم ثايوفريس Thyopherase من خلال التفاعل التالي :


Acetoacetyl + Succinyl CoA ➡ Acetoacetyl CoA + Succinate

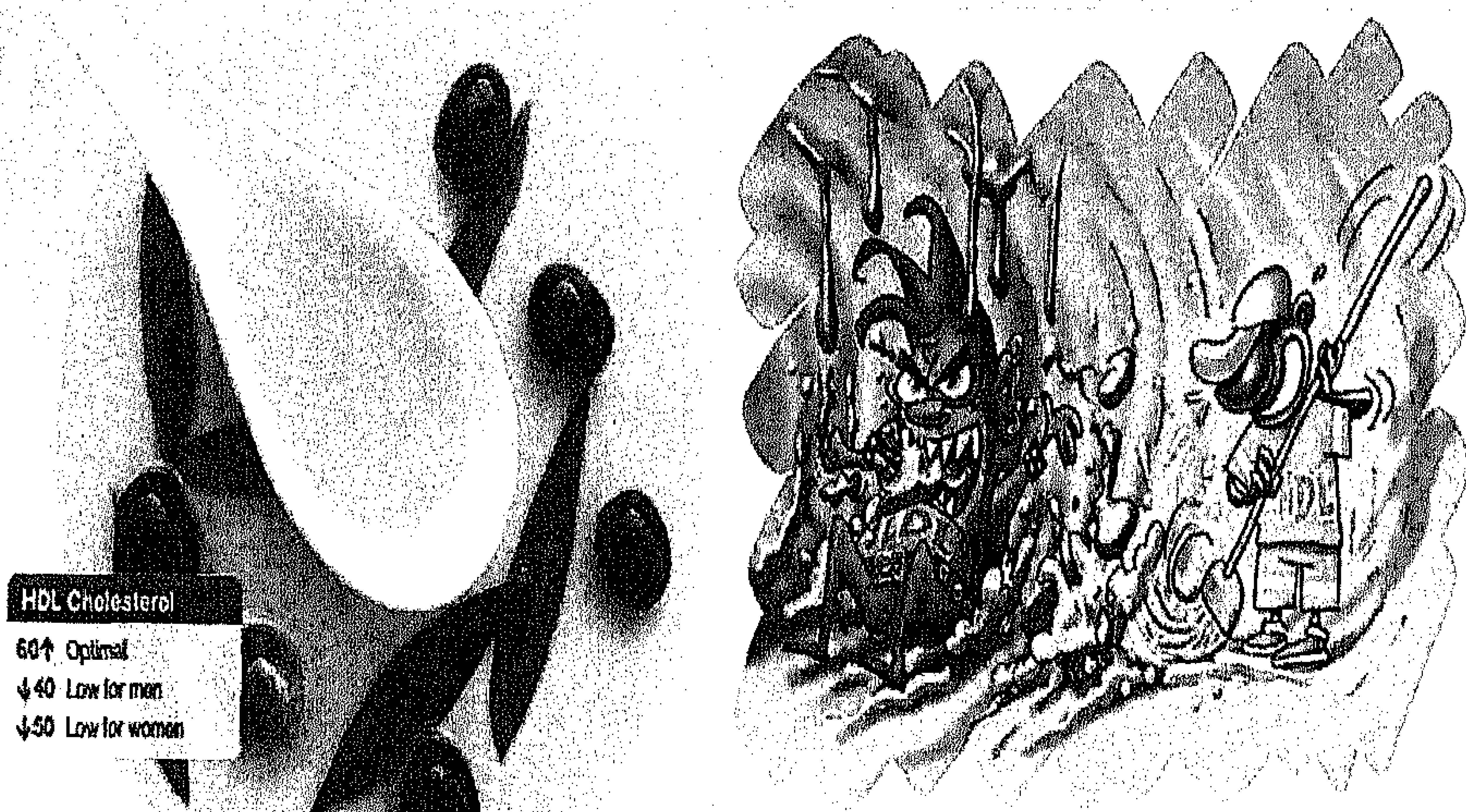
3- الاسيتواستايل كوانزايم أي Acetoacetyl CoA تدخل الى مسار اكسدة بيتا لإنتاج الطاقة .

11

الفصل الحادي عشر

تكوين وافراز املاح الصفراء

Bile salts



الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الفصل الحادي عشر

تكوين وافراز املاح الصفراء Bile salts

سؤال(1): ماهي عصارة الصفراء Bile المتكونة في الكبد ؟

الجواب:

1- يقوم الكبد في الشخص البالغ بتكوين حوالي 400 -800 مل في اليوم من عصارة الصفراء .

2- الصفراء الافراز الرئيسي للكبد (الغدة الكبيرة في الجسم) حجم ما يفرز يوميا يقدر 500 مل .

3- تتكون من 24 ذرة كاربون، 2 او3 مجميع هيدروكسيل OH في انوية ستيرويدية Steroid nucleus وسلسلة جانبية تحتوي على مجموعة هيدروكسيل .لذلك لها خواص محبة وكاره للماء Amphipathic .

4- العصارة الصفراء تخزن في المرارة Gallbladder وتحرر عند الطلب .

5- الاس الهيدروجيني للصفراء في القناة الكبدية Hepatic duct 7.8 وفي المرارة 7.4.

6- انزيم الفوسفتيس القاعدي Alkaline phosphatase موجود في الصفراء .

7- العصارة عبارة عن مزيج مكون من المعادن، حوامض الصفراء، الكولسترول، الدهون الفوسفاتية، والبليروبين.

8- تفرز العصارة من خلايا الكبد إلى القنيات Canaliculi ثم إلى قنيات المرارة Canaliculi bile حيث يحصل تحوير من خلال الإضافة الكثيرة لمادة الابيكاربونات Bicarbonate التي تفرز من الخلايا الطلائية القنوية ،ثم يحدث تحوير أخر ليتم تركيز مكونات المرارة بمقدار

خمس مرات في كيس المرارة Gall bladder نتيجة امتصاص كميات كبيرة من الماء والمعادن.

9- مفرزات الصفراء Choleretics هي مواد تحفز على افراز الصفراء بواسطة الكبد واهمها املاح الصفراء وهرمون السكريتين Secretin والتحفيز المبهمي Vagal . اما مدر الصفراء Cholagogues فهي مواد تحفز على افراز الصفراء من المرارة واهمها السايتوكينين Cytokinine ،وتحرر السايتوكينين نفسها يحفز بواسطة الحوامض الدهنية والحوامض الامينية في معي الاثنا عشر Duodenum .

سؤال(2): اذكر فوائد عصارة الصفراء ؟

الجواب:

1- توفير الوسط القاعدي لعمل الأنزيمات في الأمعاء ومعادلة المواد الحامضية القادمة من المعدة من خلال امتلاكها أس هيدروجيني (pH) بحدود 706 - 806 .

2- لها فائدة كبيرة في عملية هضم الكليسيرول المؤستر الثلاثي Triglycerideبالأمعاء لتكوين عوامل الاستحلاب Emulsifying agents وحصول تكسر فيزيائي للدهون ، وتقليل الشد السطحي زيادة المساحة السطحية لقطرات الدهون لزيادة عمل إنزيمات ألايبيس lipases الهاضمة.

3- تحوي عصارة الصفراء أيضا على المعادن Electrolytes بحوالي نفس الكمية والنوعية من الايونات الموجودة في البلازما مثل الصوديوم ، الكلور والبيكاربونات

4- تساهم في امتصاص الفيتامينات الذائبة بالدهون مثل (A,D,E,K,F) ومركب الكوليكالسيفرول Cholecalceferol وفيتامين E ومركب التوكوفيرول Tocopherol .

5- من خلال عملية التصنيع بواسطة الكولسترول بشكل أساسي وتكوين املاح الصفراء والطرح بواسطة الغازات، تعتبر الميكانيكية الوحيدة المقبولة التي تساهم بالتخلص من الكولسترول الزائد ،في الشخص البالغ حوالي 500غم من الكولسترول يتحول إلى الحوامض الصفراء.

6- بوجود الاملاح الصفراء و الفوسفاتايديل كولين Phosphatidylcholine سويتا تقوم بإذابة الكولسترول في الصفراء، وصبغات الصفراء الموجودة في الصفراء تمنع من ترسيب الكولسترول (تكوين الحصى) او البيليروبين في كيس الصفراء Gall bladder او اقنية الصفراء.

7- الصفراء المسار الوحيد لإفراز البليروبين Bilirubin (الناتج النهائي لتحطم الهيموكلوبين).

8- الصفراء تخدم كوسط لإفراز ادوية عديدة (ازالة سميتها Detoxified بواسطة الكبد).

9- تحفز على افراز بعض الهرمونات مثل الانزيم الهاضم للدهون البنكرياسي Pancreatic lipase ، CCK وPZ .

سؤال(3): متى تم معرفة حوامض الصفراء ؟

الجواب:

1- تم تحضيرها بشكل بلورات في عام 1844 من قبل بلاتنر Plattener .

2- تم معرفة صيغتها الكيميائية (حامض الجولك C24H40O5) في عام 1848 من قبل ادولف ستركير Adolf Strecker

3- تم معرفة الصيغة الكيميائية للكولسترول (C27H46O) في عام 1888.

4- تم معرفة تحول الكولسترول الى الاحماض الصفراء من قبل وندوس Windaus وحصل على جائزة نوبل في عام 1928 .

5- تم معرفة التحليل الكامل للتركيب في عام 1918 من قبل هنريش Heinrich وحصل على جائزة نوبل في عام 1927 .

سؤال(4): عرف حوامض الصفراء ؟

الجواب:

حوامض الصفراء هي :

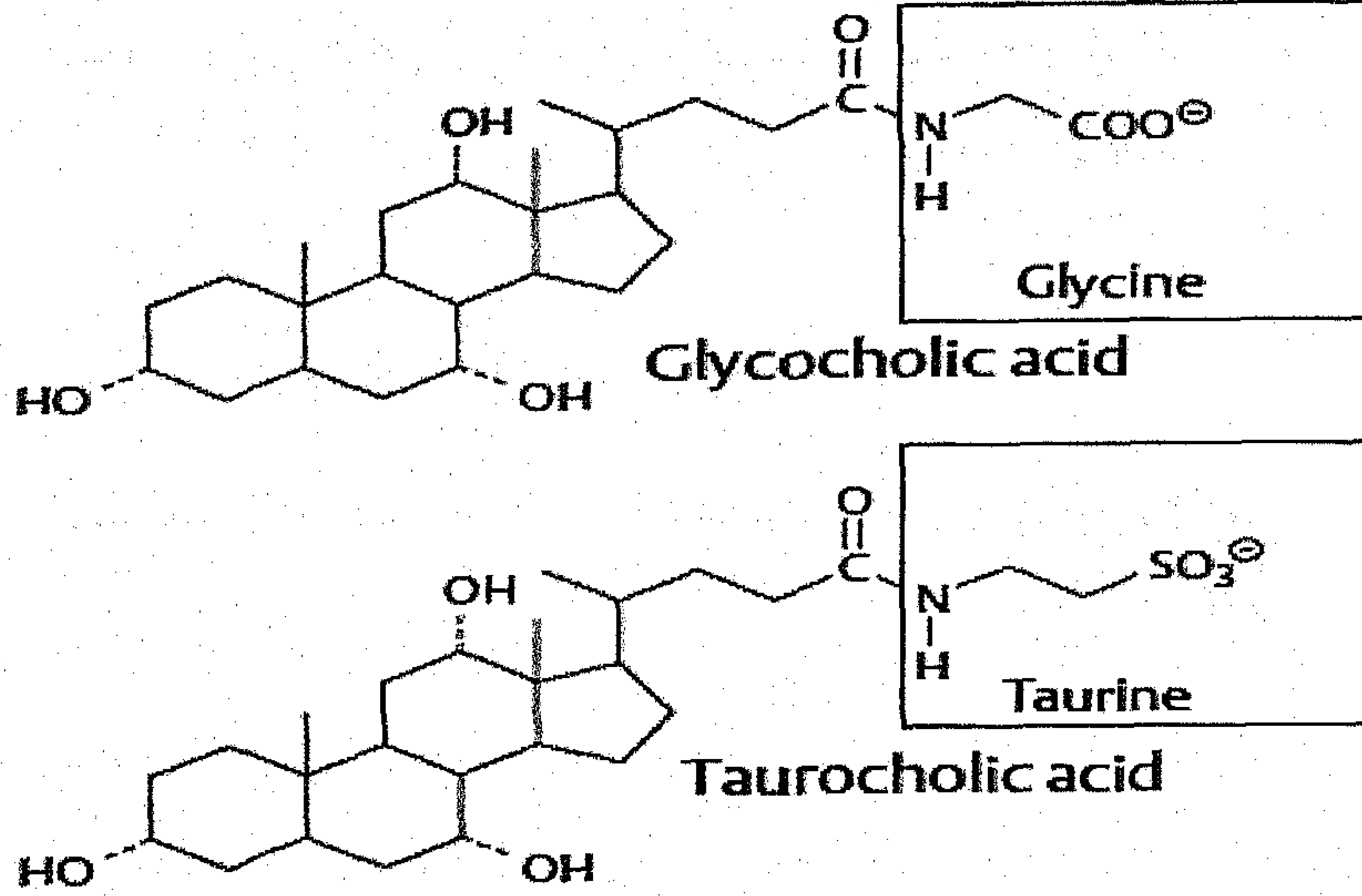
1- مركبات ستيرويدية تتكون من اربعة وعشرون ذرة كاربون تتميز بتركيب كاربوني من أربعة حلقات متصلة مع بعضها البعض.

2- تصنع من الكولسترول ولها قطبية عالية بسبب وجود مجموعة او مجاميع هيدروكسيل مضافة على الحلقات وبسبب احتوائها على سلسلة هيدركاربونية صغيرة في مجموعة الكاربوكسيل.

3- الكيماء الفراغية Steriochemistery لانوية المركبات الاستيرويدية (حوامض الصفراء) تم تحويرها بشكل يختلف عن تركيب الكولسترول الاصلي لتعطي تركيب مستوي توجد فيه مجاميع الهيدروكسيل كلها على نفس الجانب للمستوي الخاص بالجزيئة.

4- وتتمثل حوامض الصفراء الأولية بحامض الكولك Acid cholic ($C_{24}H_{40}O_5$) وحامض جينوديوكسي كولك Chenodeoxycholic acid ومن خلال البكتريا الموجودة في الأمعاء تتحول حوامض الصفراء

الأوليــة إلى حــوامض الصــفراء الثانويــة مــثلا يتكــون ديوكســي كولـكDeoxycholic مـن الكولـك cholic أو يتكــون لايثوكوليـت Lithocholate من جينوديوكسي كولك Chenodeoxycholic.



سؤال(5): ما هي أملاح الصفراء وكيف تتكون ؟

الجواب:

الاملاح الصفراء هي :

1- حوامض صفراء تحوي حامض اميني ترتبط Conjugated من خلال مجموعة الكاربوكسيل الموجودة في السلسلة الجانبية مع الحامض الامـيني الكلايسـين Glycine(في الشـخص البـالغ) أو التـايورين Taurine(حامض اميني يحتوي على الكبريت موجود بشكل واسع عند الرضـيع) مـن خـلال تكـوين آصـرة أميديـه لتكـوين حـامض الكلايكولـك Glycocholic وحـامض التايروكولـك Taurocholic وبهاذين الشكلين تخزن في كيس المرارة Gall bladder .

2- مــن خــلال وجــود الوســط القاعــدي في منطقــة الاثنــا عشـري(العفج) Duodenum تتحـول الحـوامض الصـفراء إلى أمـلاح الصفراء مثل صوديوم كلايكوكوليت Sodium glycocholate.

3- تكون اكثر تأينا من الحوامض الصفراء في الوسط القليل الحامضية الموجود في الامعاء والمفضل من قبل عوامل الاستحلاب Emulsifying agents .

4- لها الدور المهم في عمليات الهضم والامتصاص.

سؤال(6): كيف تحصل عملية إعادة دوران الصفراء من الأمعاء إلى الكبد Entrohepatic ؟

الجواب:

كمية قليلة من حوامض الصفراء تفقد من الجسم، تقريبا 95٪ من حوامض الصفراء الموجودة في الأمعاء يعاد امتصاصها إلى الدم من خلال اللفائفي Ileum ثم إلى الوريد البابي الكبدي Hepatic portal vein وتسمى إعادة دوران الصفراء من الأمعاء إلى الكبد (Entero hepatic (from intestine to liver ومن خلال الدم الموجود في الجيوب Sinusoidal الموجودة في الكبد يعاد استخلاص حوامض الصفراء وبكفاءة عالية وبعد ذلك يعاد فرز الحوامض إلى القنيات Canaliculi حيث إن الكمية الطبيعية من أملاح الصفراء حوالي 4 غرام في الجسم ،يستخدم 2 - 10 مرات في اليوم ،يفقد حوالي نصف غرام باليوم من خلال الغازات ويتم إعادة تصنيع المتبقي .

سؤال(7): ماهي المسارات الرئيسية في تصنيع حوامض الصفراء ؟

الجواب:

حوامض الصفراء تصنع من خلال مسارين :

1- المسار الطبيعي ويسمى ايضا المسار الكلايسيكي يحصل فيه تحوير في حلقة الكولسترول قبل قطع السلسلة الجانبية الهيدروكاربونية المرتبطة بالحلقة، يحصل المسار بنسبة 75 -95٪ في الاشخاص البالغين.

2- المسار البديل ويسمى ايضا المسار الحامضي ويحصل فيه اولا تفاعلات تحوير في السلسلة الجانبية الهيدروكاربونية المرتبطة بالحلقة ثم يحصل التحوير الثاني في حلقة الكولسترول، يحصل المسار وبنسبة عالية جدا عند الاطفال الرضع Neonate والجنين Fetus .موقع تفاعلات التصنيع في كلا المسارين تحصل في المايتوكوندريا، البيروكسيسومات Peroxisomes والشبكة الاندوبلازمية Endoplasmicreticulam والسايتوسول.

سؤال (8): عدد فقط الخطوات الرئيسية في تصنيع حوامض الصفراء ؟

الجواب:

1- اضافة مجاميع هيدروكسيل عند المواقع 12,7,3 .

2- ازالة وحدة مكونة من ثلاثة ذرات كاربون ليتبقى 24 ذرة كاربون.

3- حصول اقتران Conjugation مع الحامض الاميني الكلايسين Glycine.

4- افراز الى الامعاء.

5- في الامعاء تحصل ازالة الاقتران وازالة مجاميع الهيدروكسيل .

سؤال(9): اشرح الخطوات الرئيسية للمسار الطبيعي (الكلاسيكي) في تصنيع حوامض الصفراء ؟

الجواب:

1- حوامض الصفراء تصنع من الكولسترول كمادة اساس، حيث تحصل عملية اضافة مجموعة الهيدروكسيل الى ذرة الكاربون رقم 7 في الحلقة B من الكولسترول بوجود انزيم سبعة الفا هيدروكسيليس 7-α-hydroxylase وNADPH والاوكسيجين وبتفاعل غير عكسي يتكون مركب جديد يسمى سبعة الفا هيدروكسي كولسترول 7-α-hydroxycholesterol.

2- تكوين سبعة الفا هيدروكسي كولسترول 7-α-hydroxycholesterol هو الخطوة المحددة لسرعة التفاعل من حيث البدء والتنظيم في التصنيع.

3- يعقب تفاعل تكوين سبعة الفا هيدروكسي كولسترول 7-α-hydroxycholesterol. اربعة عشر تفاعل تتضمن Epimerize، 3 بيتا الى مجموعة 3 الفا هيدروكسي. (يتحول اتجاه مجموعة الهيدروكسيل من الالفا الى البيتا بواسطة انزيمات الايزومريس Isomerase .

4- تشبيع الاصرة المزدوجة الموجودة في الحلقة الثانية لتركيب الكولسترول بين ذرة الكاربون الخامسة والسابعة.

5- اضافة مجموعة على ذرة الكاربون رقم 12.

6- قطع ثلاثة ذرات كاربون بشكل حامض البروبانوك Propionic acid من السلسلة الجانبية المرتبطة مع الحلقات.

7- حصول عملية اكسدة لذرة الكاربون الطرفية الموجودة في السلسلة الجانبية لتكوين كولويل كو أي Choloyl –CoA .

8- كولويل كو أي Choloyl –CoA يقترن اما مع الحامض الاميني الكلايسين ليكون الكلايكوكوليت Glycocholate او مع التايورين Taurine ليكون التايوركوليت Taurocholate .

9- تكوين جينوديوكسي كولويل كو أي Chenodeoxycholol-CoA هو نفس مسار تكوين كولويل كو أي Choloyl –CoA لكن يتم حذف مجموعة الهيدروكسيل الموجودة عند ذرة الكاربون رقم 12.

10- الناتج الرئيسي للمسار تكوين حامض الكولك Cholic acid .

سؤال(10): ماهي الخطوات الرئيسية للمسار البديل (الحامضي) في تصنيع حوامض الصفراء ؟

الجواب:

1- تحصل عملية اضافة مجاميع هيدروكسيل وبصورة متعاقبة على ذرات كاربون 25,24، او27 بوجود انزيمات الستيرول هيدروكسوليس Sterol hydroxylase الخاصة بكل تفاعل لتكوين اوكسي ستيرول Oxysterols .

2- تكوين سبعة الفا هيدروكسيليتيد اوكسي ستيرول 7-α- hydroxylated oxysterols بواسطة انزيمات الاوكسي ستيرول هايدروكسيليس Oxysterol hydroylases CYP7B1 او CYP39A1.

3- من خلال وجود الانزيمات الخاصة تحصل تفاعلات متسلسلة تماثل التفاعلات التي تحصل بالمسار الطبيعي بعد تكوين سبعة الفا هيدروكسي كولسترول 7-α-hydroxycholesterol .

4- الناتج الرئيسي المتكون خلال المسار هوجينوديوكسي كولك اسد Chenodeoxycholic acid .

سؤال(11): هل خطوة تكوين واضافة مجموعة الهيدروكسيل الى الاوكسي ستيرول Oxysterol في تصنيع حوامض الصفراء من الممكن ان تحصل في خلايا غير الكبد ؟

الجواب:

نعم تحصل في :

1- خلايا الدماغ وذلك من خلال وجود الكولسترول الذي لا يستطيع الخروج من اغشية الخلايا الخاصة بالدماغ وبذلك تحصل اضافة مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون 24 ويتحول الى الاوكسي ستيرول Oxysterol الذي يستطيع الخروج من اغشية الخلايا الى مجرى الدم وينتقل الى الكبد.

2- الخلايا الخارجية Peripherial من خلال اضافة مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون 27 ليتم نقل الكولسترول من خلال تحويله الى ناتج اكثر اذابة في الماء.

سؤال(12): هل توجد تفاعلات تربط بين المسار الطبيعي(الكلاسيكي) و المسار البديل (الحامضي) في تصنيع حوامض الصفراء وكيف يتم التنظيم ؟

الجواب:

نعم توجد تفاعلات وسطية تربط بين المسارين بعد عملية تكوين سبعة الفا هيدروكسي كولسترول 7-α-hydroxycholesterol في المسار الطبيعي وتكوين سبعة الفا هيدروكسيليتيد اوكسي ستيرول 7-α-hydroxylated oxysterols في المسار البديل ليحصل التوازن بين تكوين حامض الكولك Cholic acid وتكوين جينوديوكسي كولك اسد Chenodeoxycholic acid . والانزيم المسئول على تنظيم نسبة التكوين يسمى 12 الفا هايدروكسيليس 12α-hydroxylase .

سؤال(13): كيف يتم تنظيم تصنيع حوامض الصفراء ؟

الجواب:

1- بواسطة انزيم سبعة الفا هيدروكسيليس 7-α-hydroxylase الذي يعمل على اضافة مجموعة الهيدروكسيل الى الكولسترول في حال نقص الاحماض الصفراء ،وله عمر نصف قصير.

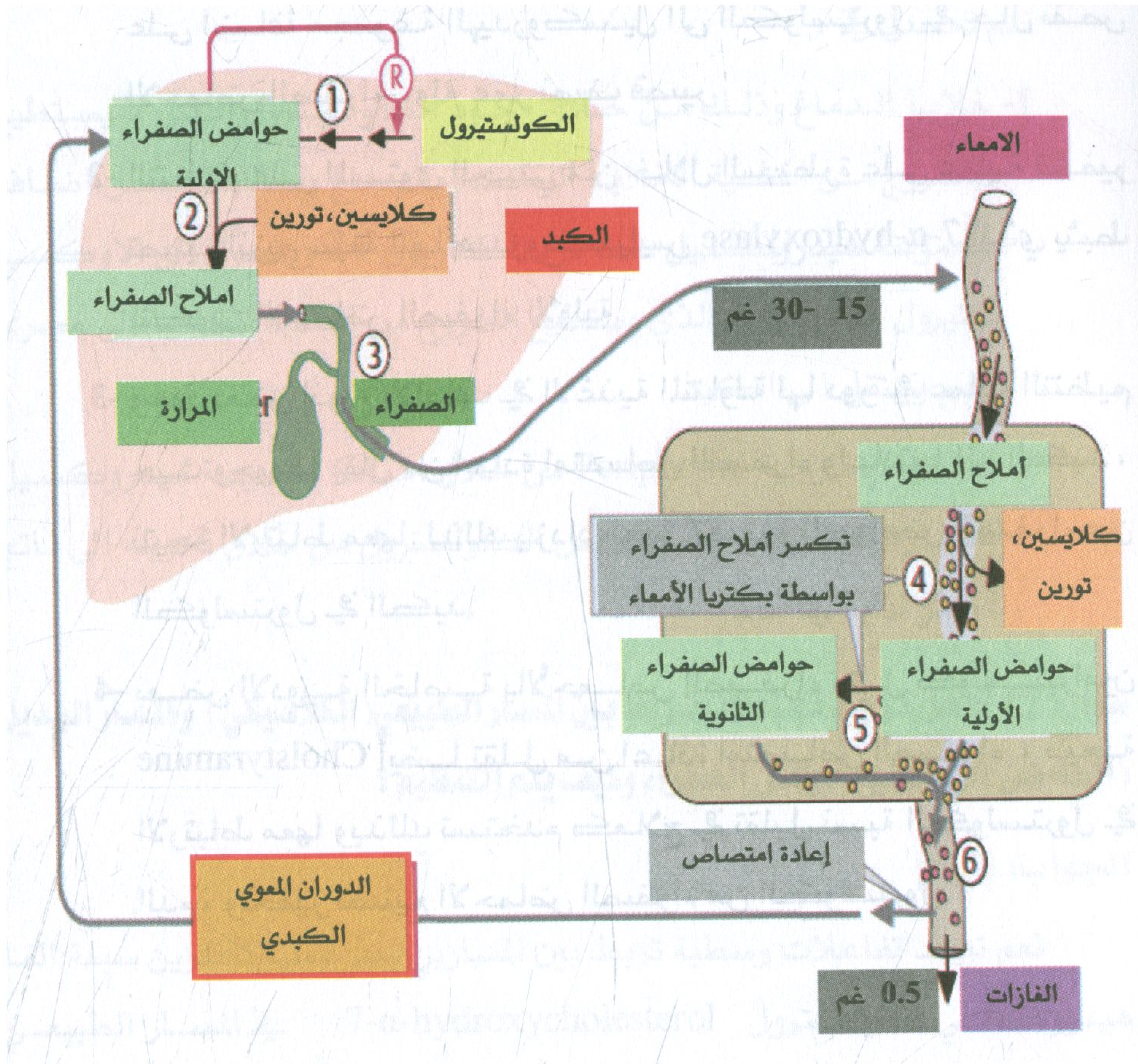
2- التنظيم على المستوى الجيني من خلال السيطرة على عملية تشفير تصنيع انزيم سبعة الفا هيدروكسيليس 7-α-hydroxylase الذي يثبط بتكوين الاحماض الصفراء الاولية.

3- وجود بعض انواع الالياف في الاغذية المتناولة لها دور في عملية التنظيم حيث وجودها يقلل من اعادة امتصاص الصفراء واعادتها الى الكبد ، نتيجة الارتباط معها. لذلك يزداد معدل تصنيع الحوامض الصفراء من الكولسترول في الكبد.

4- بعض الادوية الخاصة بالأحماض الصفراء مثل كولستيرامين Cholstyramine أيضا تقلل من اعادة امتصاص الصفراء ، نتيجة الارتباط معها وبذلك تستخدم كعلاج في تقليل نسبة الكولسترول في الدم، وتحفيز تصنيع الاحماض الصفراء من الكولسترول.

سؤال(14): وضح بمخطط إعادة امتصاص الصفراء من قبل الأمعاء وانتقالها إلى الكبد ؟

الجواب:



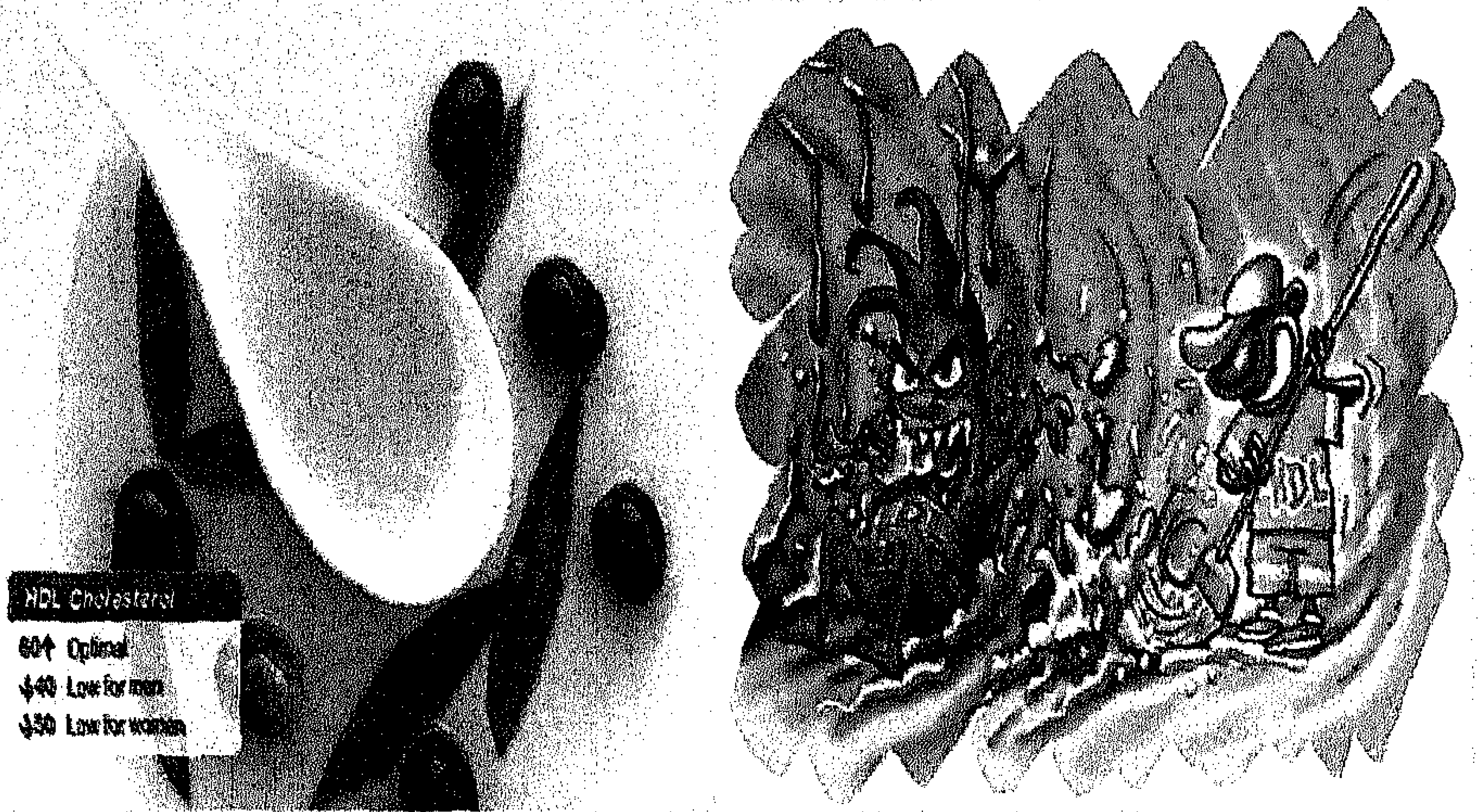
12

الفصل الثاني عشر

الايكوسانويدات Eicosanoid

(البروستانويدات Prostanoids

والليكوترينات Leukotrienes)



الكيمياء الحياتية

(الدهون)

الفصل الثاني عشر

الايكوسانويدات Eicosanoid

(البروستانويدات Prostanoids والليكوترينات

(Leukotrienes

سؤال(1): ماهي الايكوسانويدات Eicosanoids ؟

الجواب:

هي مركبات تحوي 20 ذرة كاربون مشتقة من الحامض الدهني حامض الارشيدونك Arachidonic acid وتقسم الى :

1- البروستانويدات Prostanoids وتتكون من :

أ - البروستاكلاندينات Prostaglandins .

ب - بروستاسايكلين Prostacyclines .

ت - ثرومبوكسانس Thromboxanes .

2- ليكوترينات Leukotrienes .

البروستانويدات Prostanoids

سؤال(2): تكلم عن تاريخ البروستاكلاندينات Prostaglandins ؟

الجواب:

1- تم عزل البروستاكلاندينات للمرة الأولى من السائل المنوي Seminal fluid الموجود في انسجة البروستات Prostate في عام 1935 من قبل الفيسيولوجي السويدي Swedish physiologist يلف فون ايولر Ulf

Euler von وحصل على جائزة نوبل في عام 1970 ، وتم بشكل مستقل ايضا من قبل كولدبلات M.W. Goldblat .

2- البروستاكلاندينات اسم مشتق من انسجة غدة البروستات Prostate gland ، ولذلك سميت البروستاكلاندينات .

3- كان يعتقد أن تكون جزءا من إفرازات البروستات ،لكن في الواقع، ان البروستاكلاندينات تنتج من قبل الحويصلات المنوية Seminal vesicles. وقد تبين لاحقا أن العديد من الأنسجة الأخرى تفرز البروستاكلاندينات لوظائف مختلفة.

4- تم تصنيع البروستاكلاندينات F2α و E2 بشكل كامل بواسطة كوري E. J. Corey في عام 1969 ، وحصل على جائزة اليابان في عام 1989.

سؤال(3): تكلم عن البروستاكلاندينات Prostaglandins ؟

الجواب:

1- استخدام تراكيز قليلة جدا من البروستاكلاندينات (نانو غرام/ مل) تسبب تقلص العضلة الملساء .

2- البروستاكلاندينات قوية Potent ولذلك، تكون فعالة بشكل موقعي فقط وتسمى Paracrine (عملها موقعي) أو Autocrine (تعمل على نفس الخلية التي يتم التصنيع فيها). بسبب انها تملك عمر نصف قصير حوالي 30 ثانية قبل أن تصبح غير فعالة و تفرز.

3- البروستاكلاندينات ، مثل الهرمونات في أنها تقوم بدور المراسل الكيميائيةChemical messengers ، ولكن لا تتحرك إلى مواقع أخرى، و تعمل داخل الخلايا التي يتم التصنيع فيها.

4- البروستاكلاندينات حوامض كاربوكسيلية غير مشبعة مشتقة من حامض دهني مشبع يحوي 20 ذرة كاربون يسمى حامض البروستانويك Prostanoic acid .

5- كل البروستاكلاندينات تملك حلقة خماسية مشبعة .

6- تحوي كل البروستاكلاندينات الطبيعية على مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكاربون 15 وباتجاه الفا Alpha-oriented OH .

7- يطلق على عمل البروستاكلاندينات هرمونات موقعية Local hormons ووظيفتها من خلال المستقبلات المقترنة مع بروتين -G protein coupled receptor .

8- يوجد عشرة انواع من مستقبلات البروستاكلاندين المعروفة حاليا على أنواع الخلايا المختلفة. البروستاكلاندين لايكيت عائلة فرعية Prostaglandins ligate a sub-family لسطح الخلية ، يوجد عبر الغشاء سبعة مستقبلات ،(المستقبلات المقترنة للبروتين -جي -G protein-coupled receptors)، تسمى-DP1-2, EP1-4, FP, IP1 وTP2, حيث يتم ارتباط البروستاكلاندين الى المستقبل المقابل له مثل مستقبلات DP1-2 ترتبط الى البروستاكلاندين PGD2 . هذا التنوع في مستقبلات البروستاكلاندينات يعني أن العمل (الفعل) متنوع على مجموعة من الخلايا وتملك مجموعة واسعة من التأثيرات (ولهذا السبب تنوعت الوظائف).

9- في اغلب الانسجة ، البروستاكلاندينات تزيد من مستوى cAMP (الحلقي) لكن في الانسجة الدهنية وخلايا انابيب الكلية Renal tubular cells تقلل من مستوىcAMP .

10- البروستاكلاندينات من النوع PGI تنشط انزيم الادينايل سايكليس Adenyl cyclase .

11- البروستاكلاندينات من النوع TXA تثبط انزيم الاديناييل سايكليس Adenyl cyclase .

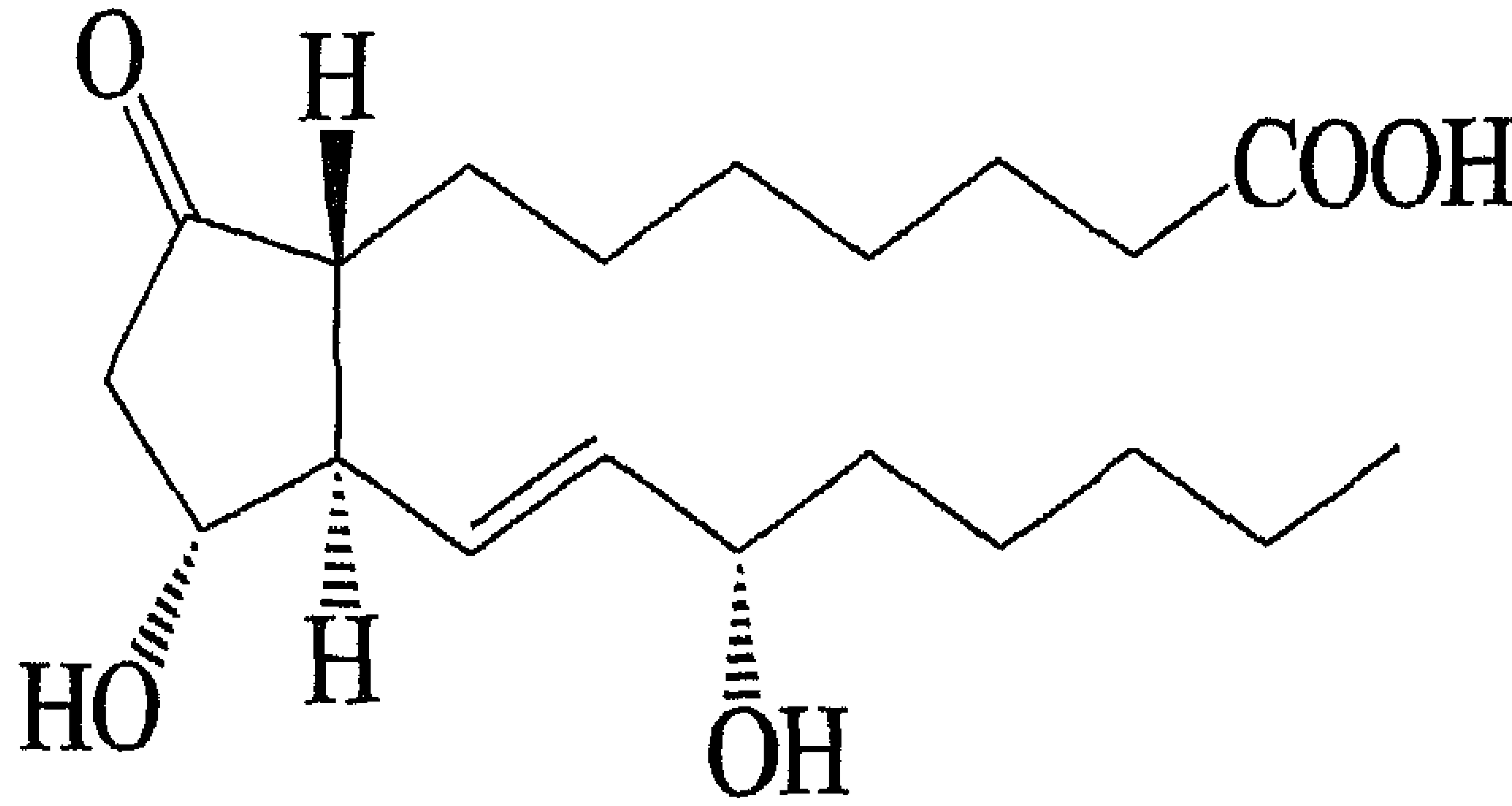
سؤال(4): كيف يتم تصنيف البروستاكلاندينات Classification of Prostaglandins

الجواب:

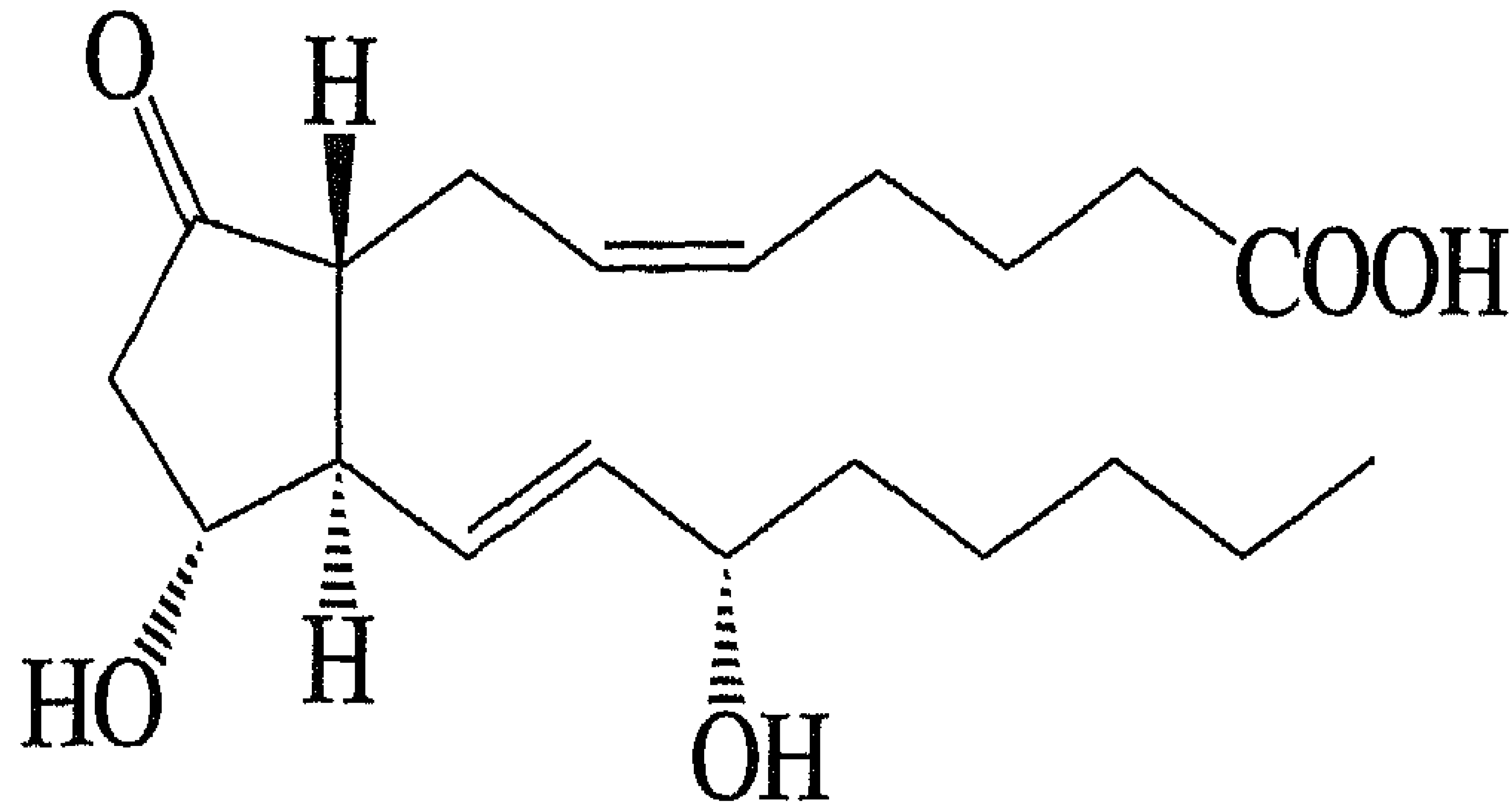
1- تصنف البروستاكلاندينات اعتمادا على اتصال المجاميع المختلفة المعوضة على الحلقة ،ويتم تسميتها بحروف كبيرة مثل PGF, PGE, PGB, PGA .

2- اعتمادا على عدد الاواصر المزدوجة الموجودة على السلسلة الجانبية يكتب الرقم كما يلي PGE1 (اصرة مزدوجة واحدة) ،PGE2 (اصرتين مزدوجة) ،PGE2 (ثلاثة اواصر مزدوجة) وهكذا ..

3- البروستاكلاندينات من النوع PGE1 : تعني ان الرقم واحد وجود اصرة مزدوجة واحدة عند ذرتي الكاربون 13 -14 من النوع ترانس Trans (المجاميع متعاكسة الاتجاه).



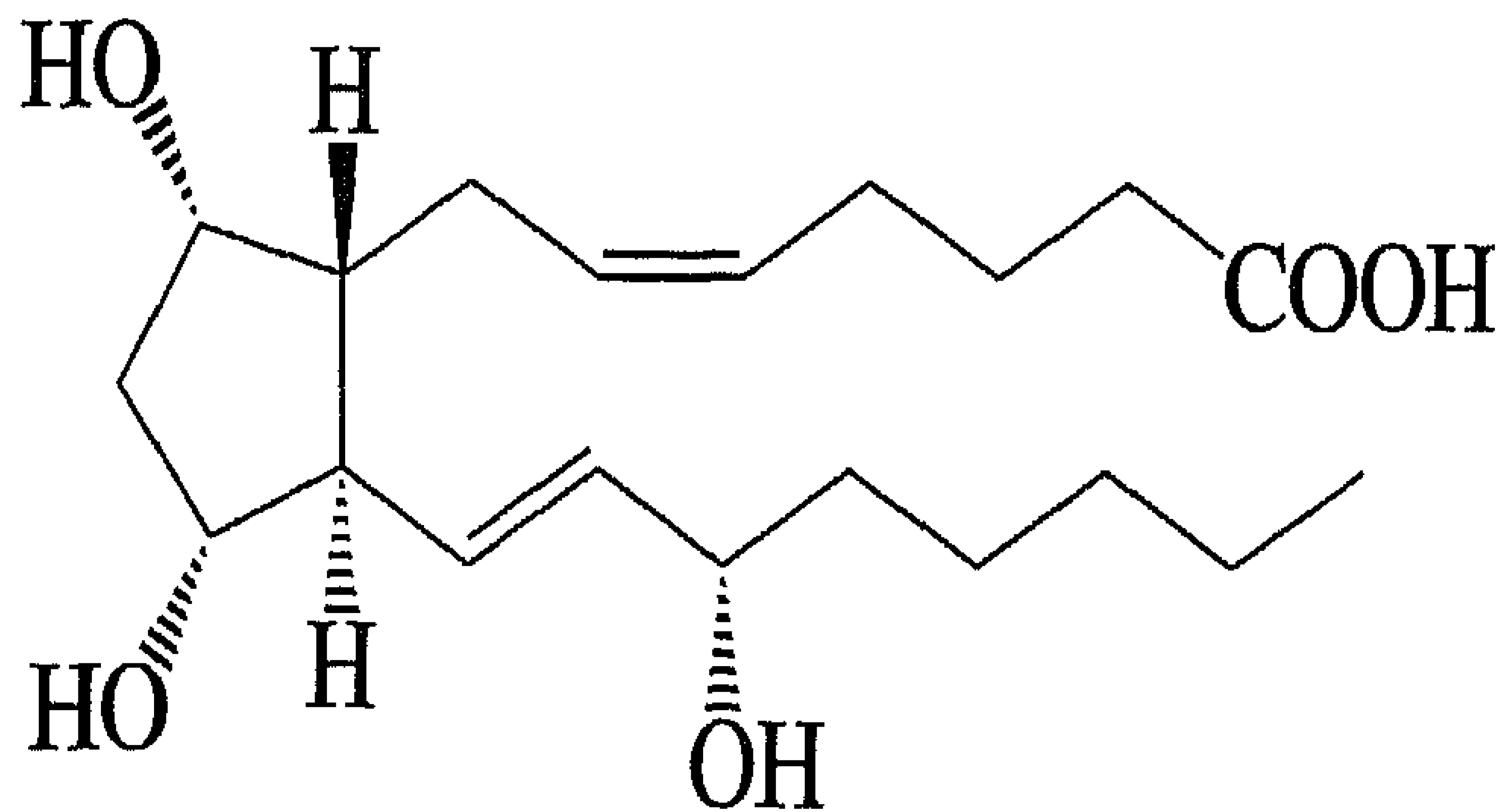
4- البروستاكلاندينات من النوع PGE2 : تعني ان الرقم اثنين وجود آصرتين مزدوجة واحدة عند ذرة الكاربون 13 -14 من النوع ترانس Trans ،واخرى عند ذرة الكاربون 5 - 6 من النوع سيز Cis (المجاميع بنفس الاتجاه ،اكثر الانواع شيوعا)



5- البروستاكلاندينات من النوع PGE3 : الرقم ثلاثة يعني وجود ثلاثة اواصر مزدوجة واحدة عند ذرتي الكاربون 13 -14 من النوع ترانس Trans، واخرى عند ذرتي الكاربون 5 - 6 من النوع سيز Cis و عند ذرتي الكاربون 17 -18 من النوع سيز Cis

6- البروستاكلاندينات الاولية Primary مثل PGG,PGH تمثل بروستاكلاندينات وسطية لتصنيع البروستاكلاندينات الاخرى .

7- يوجد خمسة انواع من البروستاكلاندينات الواسعة الانتشار في الجسم مثل PGD2,PGE2,PGF2,PGI2 والثرومبوكسان أي اثنان Thromboxane A2



سؤال(5): اذكر وظائف البروستاكلاندينات ؟

الجواب:

1- تنشط الاستجابة التهابية، وإنتاج الألم ، والحمى. عندما الأنسجة تتلف، تتجمع خلايا الدم البيضاء إلى الموقع في محاولة للحد من تدمير الأنسجة. ويتم إنتاج البروستاكلاندينات نتيجة لذلك. البروستاكلاندينات من النوع PGE2 وPGD2 تنتج الالتهابات بواسطة زيادة نفاذية الاوعية الشعرية الدموية Capillary permeability .

2- البروستاكلاندينات من النوع PGE2 يسبب تقلصات عضلات الرحم Uterine contractions والحث على المخاض Labor والعمليات التناسلية Reproductive والتخلص من النزيف ما بعد الولادة Postpartum hemorrhage

3- تسبب تمدد Dilation الأوعية الدموية Vascular في خلايا العضلات الملساء Smooth muscles ،و احتقان الأنف Nasal congestion البروستاكلاندينات من نوع PGI2 (بروستاسايكلين Prostacyclin) الذي يفرز من بطانة الاوعية الدموية Vascular endothelium ، لها تأثير رئيسي في توسيع الاوعية الدموية Vasodilatation ،وتمنع من تجمع الصفائح الدموية Platelet aggregation ولها تاثير حامي على جدار الاوعية الدموية ضد تجمع الصفائح الدموية . لكن حدوث أي جرح في جدار الاوعية الدموية يثبط تصنيع البروستاكلاندينات من نوع PGI2 ،لذالك يحدث تجمع للصفائح الدموية مؤديا الى حث تكوين الخثرة Thrombus .

4- تخفض ضغط العين Intraocular pressure .

5- البروستاكلاندينات تقلل من ضغط الدم Blood pressure لذلك تستخدم كعلاج لارتفاع ضغط الدم .

6- تسبب انقباض الأوعية الدموية Vascular في خلايا العضلات الملساء Constriction, الثرومبوكسان (TXA2) Thromboxane البروستاكلاندين الرئيسي المفرز من قبل الصفائح الدموية Platelet، وله تاثير رئيسي في تضييق الاوعية Vasoconstriction وتجمع الصفائح الدموية وبذالك له عمل معاكس للبروستاسايكلين Prostacyclin .

7- تنظيم المركبات الوسطية المتكونة عند الالتهابات Inflammatory mediation.

8- توعية الخلايا العصبية Neurons في العمود الفقري Spinal للألم .

9- تنظيم حركة الكالسيوم .

10- البروستاكلاندينات من النوع PGF تضيق الشعب الهوائية للعضلات الملساء في الجهاز التنفسي Respiratory tract، لكن البروستاكلاندينات من النوع PGE تحمي القصيبات Bronchodilator و تخفف تشنج القصيبيات Bronchospasm.

11- التحكم بالتنظيم الهرموني .

12- تنضم نمو الخلايا.

13- تعمل على مركز التنظيم الحراري في منطقة تحت المهاد Hypothalamus لإنتاج الحمى Fever .

14- تزيد من معدل الترشيح الكبيبي Glomerular filtration rate للكبيبات Glomerulus الموجودة في الكليتين من خلال العمل على خلايا مسراق الكبيبةMesangial cells

15- يعمل على الخلايا الجدارية Parietal cells في جدار المعدة Stomach wall لمنع إفراز الحامض Gastric secretion لذلك تستخدم في علاج قرحات المعدة Gastric ulcers .

16- تتضمن البروستاكلاندينات في عدة اعضاء مختلفة مثل الجهاز الهضمي Gastrointestinal tract حيث تمنع إفراز الحامض Gastric

وزيادة إفراز المادة المخاطية الواقية Protective secretion mucus، وتزيد من حركة الامعاء Intestinal motility وزيادة تدفق الدم الى الكلى، وتعزيز اليوكوترينات Leukotriens انقباض الشعب الهوائية Bronchi المرتبطة بالربوAsthma .

17- من تأثيرات البروستاكلاندينات من النوع PGE2 الاخرى انه يقلل من عملية تحلل الدهون Lipolysis وزيادة تحريك الكالسيوم من العضم، وزيادة تصنيع الكلايكوجين في الكبد .

سؤال(6): ماهي المادة الاساس في تصنيع Biosynthesis البروستاكلاندينات المتنوعة ؟

الجواب:

يتم تصنيع البروستاكلاندينات من الاحماض الدهنية غير المشبعة Polyunsaturated fatty acid وتوجد ثلاثة انواع من سلاسل Series البروستاكلاندينات وهذه السلاسل تشتق من الاحماض الدهنية التالية :

1- **السلسلة الاولى** : البروستاكلاندينات التي تملك اصرة مزدوجة واحدة ، تصنع من حامض لاينوليك Linolenic acid (حامض الدهني الضروري).
2- **السلسلة الثانية** : البروستاكلاندينات التي تملك آصرتين مزدوجة تصنع من حامض الارشيدونك Arachidonic acid .
3- **السلسلة الثالثة** : البروستاكلاندينات التي تملك ثلاثة اواصر مزدوجة من ايكوسا بنتا اينوك Eicosa penta-enoic .

سؤال(7): كيف يتم تصنيع Biosynthesis البروستاكلاندينات وتنضيمها Regulation؟

الجواب:

1- تخزن الاحماض الدهنية المسؤولة عن تصنيع البروستاكلاندينات في الاغشية Membranes على شكل دهون فوسفاتية Phospholipid .

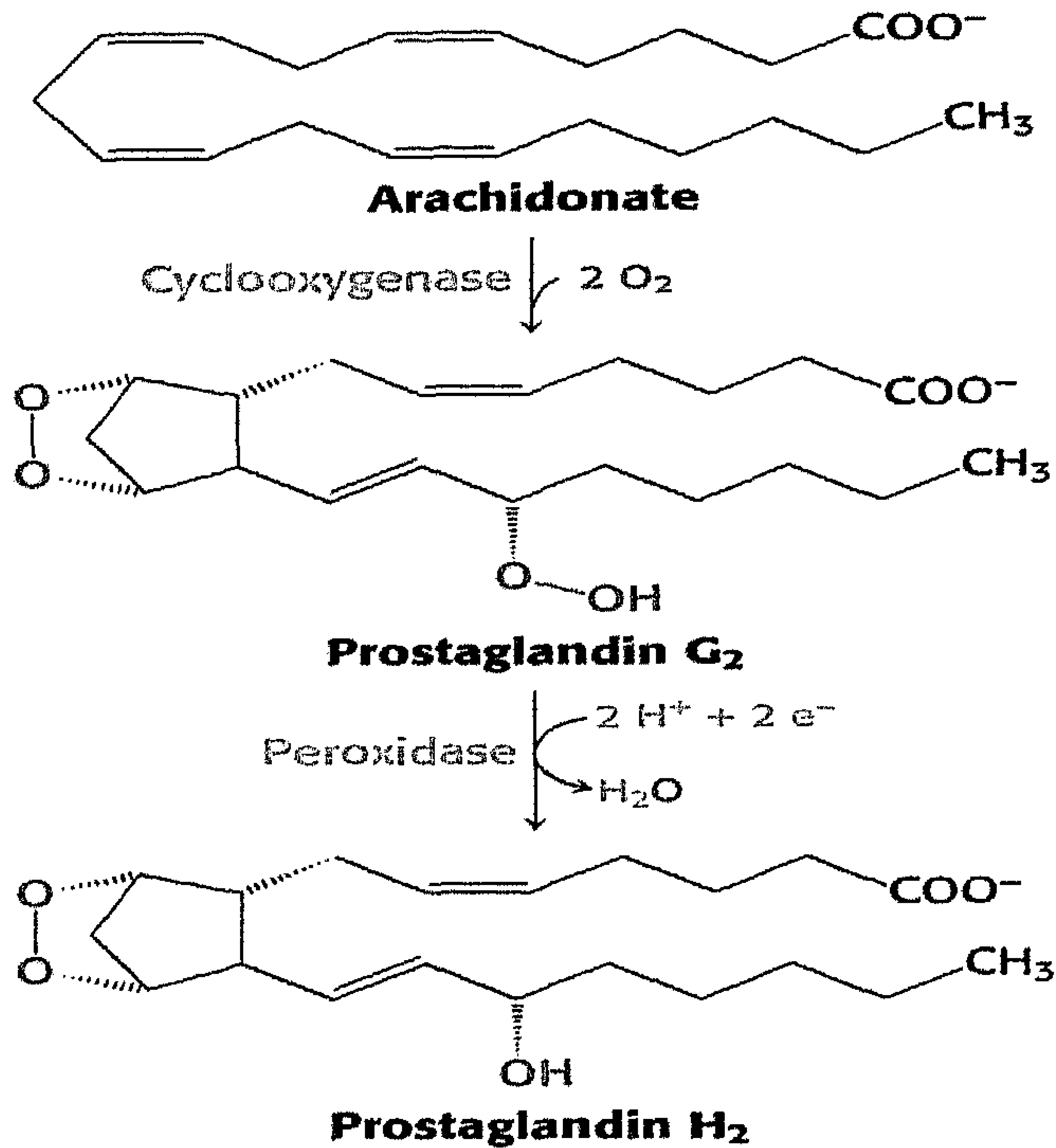
2- يعمل انزيم الفوسفولايبيس أي الثاني Phospholipase A2(PL) على تحرير حامض الارشيدونك Arachidonic acid الموجود في الاغشية Membranes.

3- ينشط انزيم Phospholipase A2 (PL) بواسطة الاثرومبين Thrombin، الايبانفرين Epinephrine، برادكينين Bradykinin، انجيوتينسن الثاني Angiotensin والفاسوبريسن Vasopressin، ليتم تحرر حامض الارشيدونك.

4- يثبط انزيم Phospholipase A2 (PL) بواسطة الاستيرويدات Steroids مثل الكورتيزول Cortisol وتمنع تحرر حامض الارشيدونك من الاغشية .

5- تصنيع البروستاكلاندينات يحفز بواسطة انزيم البروستاكلاندين اج ساينثيس Prostaglandin H synthase (PGHS) .

6- يتم تصنيع البروستاكلاندينات من نوع PGG2,PGH2 كبروستاكلاندينات وسطية لتصنيع البروستاكلاندينات الاخرى.



7- انــــزيم PGHS يحتـــوي علـــى انـــزيمين مفصـــولين همـــا السايكلواوكســـيجينيس Cyclo-oxygenase والبيروكســـيديس Peroxidase .

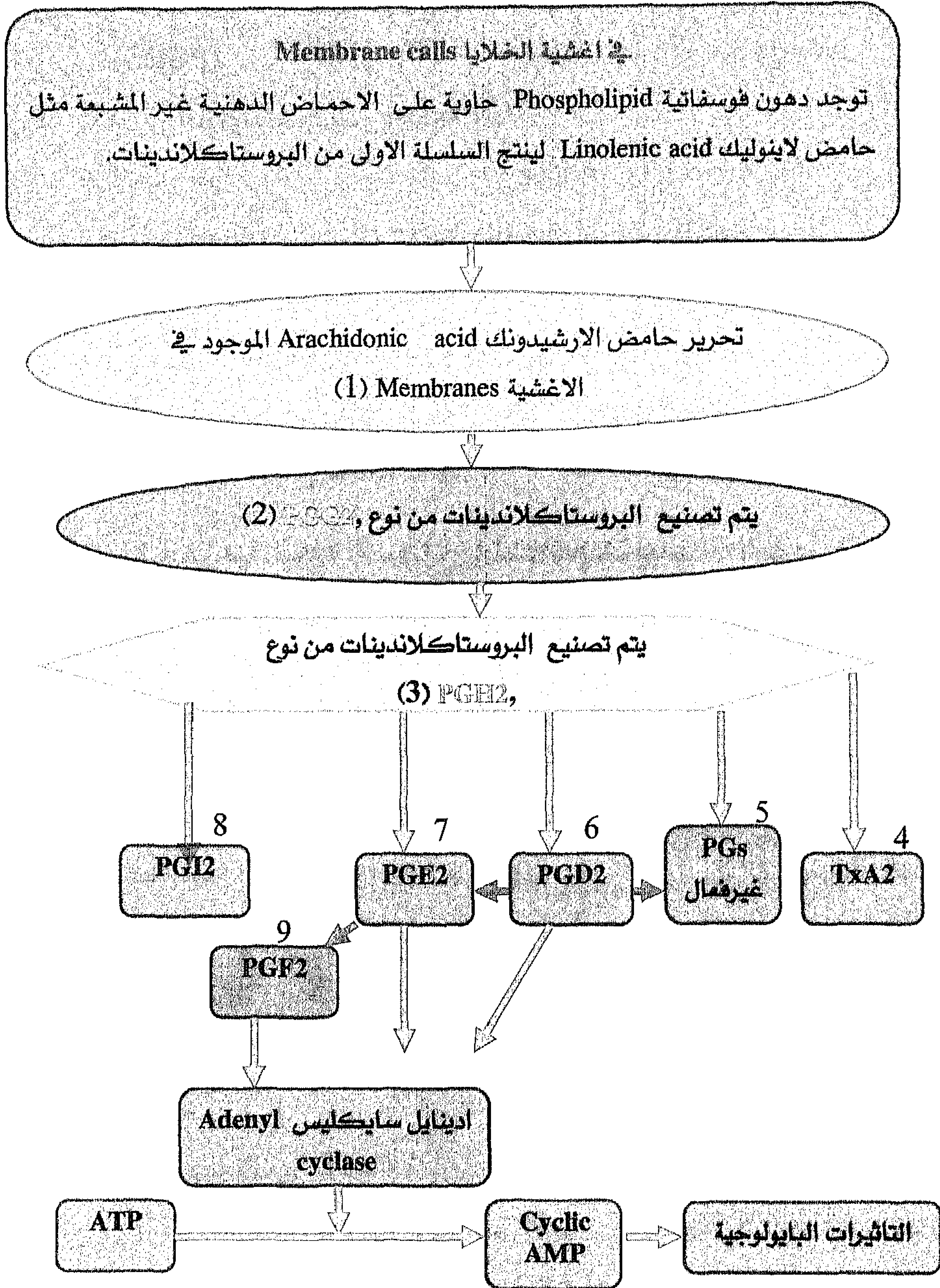
8- انــزيم السايكلواوكســيجينيس Cyclo-oxygenase ينشــط بواســطة الكـاتيكول امـين Catecholamines. ويثـبط بواسـطة الادويـة المضـادة للالتهابات غير الاستيرويدية Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs)

9- . انزيم السايكلواوكسيجينيس Cyclo-oxygenase يثبط بشـكل غير عكسي Irreversible .

10-تصنيع البروستاكلاندينات بشـكل غير فعـال يتم بواسـطة انـزيم 15-hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase يقـــوم بتحـــول مجموعـــة الهيدروكســـيل 15 الى مجموعـــة كيتـــو ديهايـــدروجينيس Keto-dehydrogenase ويحصــل التنظــيم بســبب عمــر النصــف القليــل للبروستاكلاندينات.

سؤال(8): ارسم مخطط تصنيع البروستاكلاندينات ؟

الجواب:



الانزيمات المستخدمة بالتصنيع وحسب الترتيب :

1- انزيم الفوسفولايبيس أي الثاني Phospholipase A2(PL) .

2- انـزيم البروسـتاكلاندين اج سـاينثيس Prostaglandin H synthase (PGHS).

3- انزيم البيروكسيديس Peroxidase

4- انزيم الثرومبوكسان ساينثيس (Thromboxane synthase

5- انزيم 15-hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase

6- انزيم الايزومريس Isomerase

7- انزيم الايزومريس Isomerase

8- انزيم بروستاسايكلين ساينثيس Prostacyclin synthase .

9- انزيم الردكتيس Reductase .

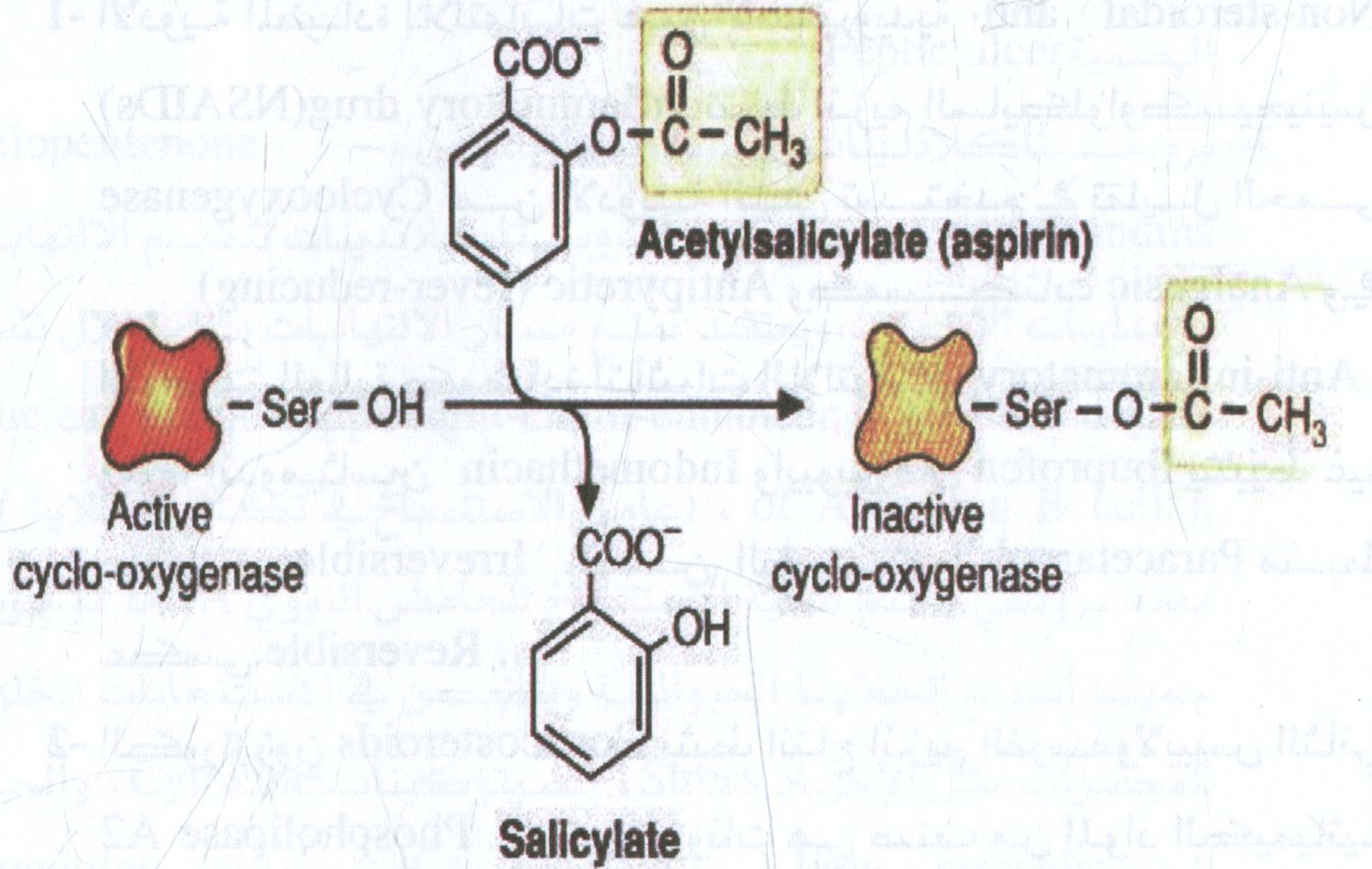
سؤال(9): تكلم عن ميكانيكية تثبيط البروستاكلاندينات بواسطة الأسبرين Aspirin وفي منع توقفات القلب Heart attacks ؟

الجواب:

1- في عـام 1971 ، تم التوصـل إلى أن الأسـبرين يمكـن أن تمنـع تصـنيع البروستاكلاندينات وحصل بالاشتراك في عام 1982 كل من البـاحثين للكيمياء الحيوية Biochemists على جائزة نوبل في الفسلجة أو الطب لأبحاثهم على البروستاكلاندينات كلا من سونيه كي بيرجستروم Sune K. Bergström ، بينكـت اي ساموليسـون Bengt I. Samuelsson وجـون ر فـان John R. Vane تلقـى بالاشـتراك لعـام 1982 .

2- الاسـبرين يقـوم بتثبـيط غـير عكسـي Irreversible مـن خـلال قيامـه بأسـتلة Acetylates الى الحـامض الاميـني السـيرين Serin الموجـود في الموقـع الفعـال لانـزيم السايكلواوكسـيجينيس Cyclo-oxygenase ،

الصفائح الدموية Platelets لاتستطيع اعادة توليد الانـزيم ونتيجة لذلك لا يتكـون الثرومبوكسـان أي الثاني (Thromboxane A2(TXA2 في الصفائح الدموية .وهنا يقل تجمع الصفائح الدموية ،وبذلك الاسبرين يكون مفيد في منع توقفات القلب Heart attacks .



3- ن خلال تثبيط انزيم السايكلواوكسيجينيس Cyclo-oxygenase يقل تكـوين البروسـتاكلاندينات PGI2 ،لكـن الخلايـا الطلائيـة Endothelial cells بعـد سـاعات قليلـة تعيـد تكـوين انـزيم السايكلواوكسيجينيس Cyclo-oxygenase .

4- الاسـبرين يوقـف كليـا الثرومبوكسـان أي الثـاني(TXA2) Thromboxane A2 لكن جزيئيا يثبط البروستاكلاندينات PGI2

سؤال(10): عدد مثبطات البروستاكلاندينات ؟

الجواب:

من اهم مثبطات (خصوم Antagonists) للبروستاكلاندينات :

1- الادوية المضادة للالتهابات غير الاستيرويدية Non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAIDs) تثبط انزيم السايكلواوكسيجينيس Cyclooxygenase .من الادوية التي تستخدم في تقليل الحمى Antipyretic (fever-reducing) وكمسكنات Analgesic وفي التراكيز العالية كمضادة لتأثيرات الالتهابات Anti-inflammatory . ومنها اندوميثاسين Indomethacin وايبوبروفين Ibuprofen بتثبيط غير عكسي Irreversible ، لكن البارسيتمول Paracetamol مثبط عكسي Reversible .

2- الكورتيزون Corticosteroids يثبط انتاج انزيم الفوسفولايبيس الثاني Phospholipase A2 . الكورتيزونات هي صنف من المواد الكيميائية التي تشمل الهرمونات الستيرويد ، تنتج طبيعيا في قشرة الغدة الكظرية في الفقريات ومشابهاتها في التركيب من هذه الهرمونات تنتج في المختبرات (المصنعة Synthetic). الكورتيزون متضمن في مجموعة واسعة من العمليات الفسيولوجية ، بما في ذلك الاستجابة للضغط النفسيStress response ، رد الفعل المناعي Immune response ، وتنظيم الالتهاب Regulation of inflammation ، ايض للكربوهيدراتCarbohydrate Metabolism ، هدم البروتين Protein catabolism ، مستويات الالكتروليت في الدم Blood electrolyte levels ، والسلوك Behavior .

3- مثبطات السايكلواوكسيجينيس الثاني المتنقات COX-2 selective inhibitors or Coxibs (cyclooxygenase 2) شكل من الادوية

المضــــادة للالتهابـــات غــير الاســـتيرويدية Non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAIDs) الانـزيم المسـؤول عـن الالتهابـات Inflammation والالم Pain ، الاســـــتهداف الانتقـــــائي لإنــــزيم السايكلواوكســيجينيس الثــاني COX-2 يقلــل مــن خطــر القرحــة الهضميةPeptic ulcer

4- بروســــتاكلاندينات الســــايكلوبنتينون Cyclopentenone prostaglandins : نـوع مــن البروســتاكلاندينات تتضــم الالتهابــات والعمليـات الاخـرى ،ويعتقـد تمنـع مسـار الالتهابـات مـن خـلال تثبـيط تنشيط NF-KB( )(Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of Activated B cells), ، (عامـل الاستنسـاخ في تكـاثر الخلايـا).هـو معقد بروتيني ينضم عملية الاستنساخ للحامض النووي DNA موجـود في جميــع أنــواع الخلايــا الحيوانيــة ويتضــمن في الاســتجابات الخلويــة للمحفـزات مثـل الإجهـاد Stress، السـيتوكيناتCytokines، والجـذور الحــرةFree radicals ، التشـعيع فـوق البنفسـجية Ultraviolet irradiation، أكســـدة LDL، ومولـــدات المضـــادات البكتيريـــة أو الفيروسية Bacterial or viralantigens.

5- انــزيم السايكلواوكســيجينيس Cyclo-oxygenase يعمــل بشــكل مثـبط انتحـاري Suicide inhibition ،وهـذا النـوع مـن التثبـيط يحصـل بمساعدة الانـزيم نفسـه مـن خلالـه بمسـاعدة المثبط وتحويلـه الى مثبط اكثــر فعاليــة ليقــوم بتكــوين نــاتج يــرتبط بشــكل غــير عكســي Irreversible الى الانـزيم ليقـوم بتثبيط الانـزيم نفسـه .وبهـذا التصـرف فان الانزيم نفسه يحفز على التحطيم السريع له وبذلك يمنـع الزيادة مـن انتاج البروستاكلاندينات .

سؤال(11): ماهي الاستخدامات السريرية للبروستاكلاندينات ؟

الجواب:

البروستاكلاندينات المصنعة

1- يستخدم PGE2 أو PGF2، مع أو بدون الميفيبريستونMifepristone ، خصم البروجسترون Progesterone antagonist للحث على الولادة Childbirth أو الإجهاض Abortion .

2- يستخدم PGE1 لمنع إغلاق القناة الشريانية السالكة Patent ductus arteriosus في الأطفال حديثي الولادة Newborns خاصة مع عيوب القلب

3- يستخدم PGE لمنع وعلاج القرحة الهضمية ،من خلال التأثير المثبط على افراز العصارة .لكن الاسهال من الممكن ان يحدث في هذه الحالة كتأثير جانبي .

4- يستخدم في ظاهرة رينو Raynaud's phenomenon أو نقص التروية للأطرافIschemia of a limb

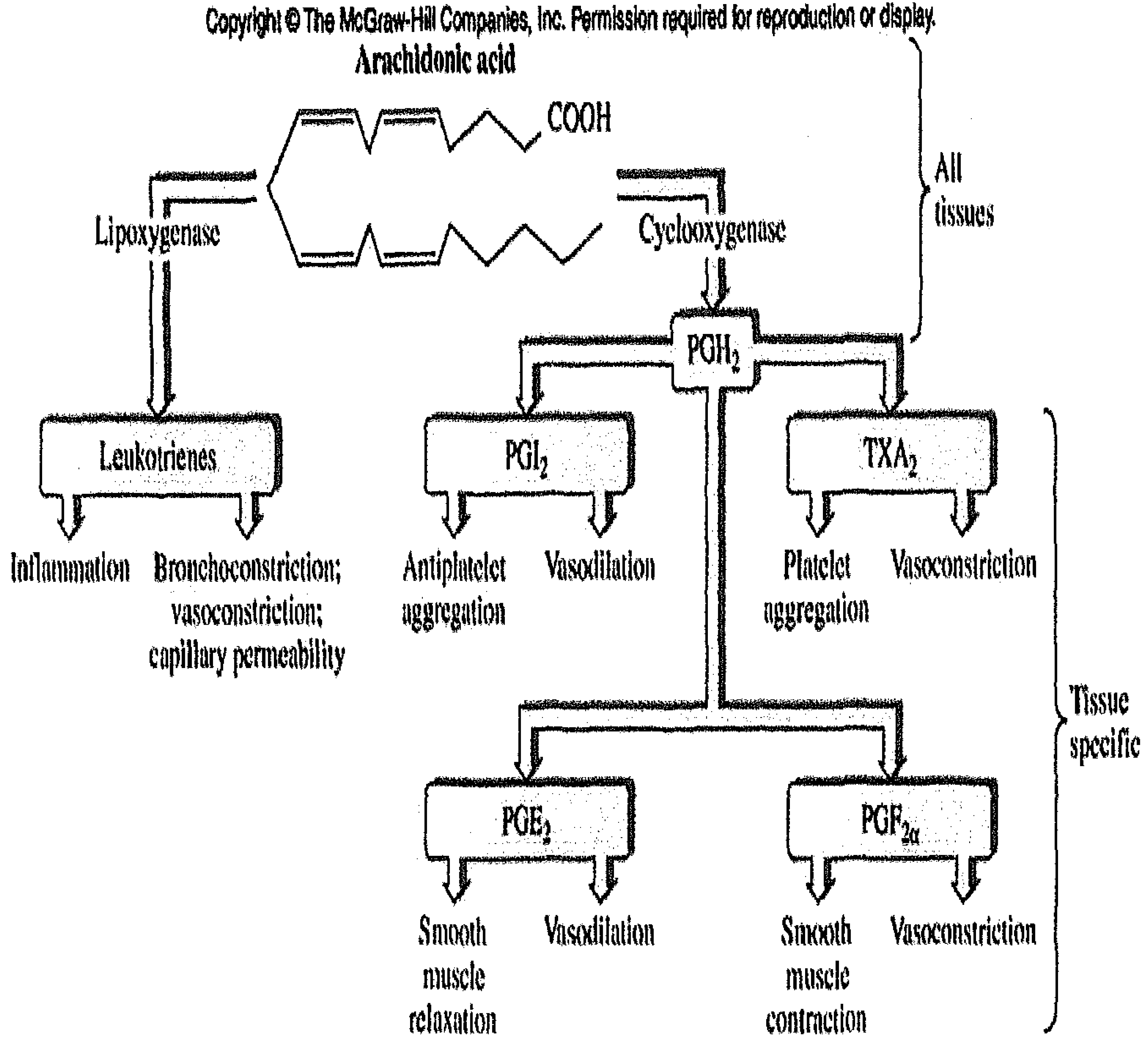
5- في ارتفاع ضغط الدم الرئوي Pulmonary hypertension

6- في علاج الجلوكوما Glaucoma (كما في حل العيون Bimatoprost، وهو التناظرية Prostamide الاصطناعية مع النشاط ضغط الدم العين)

7- يستخدم PGE1(كما آلبروستاديلAlprostadil) لعلاج ضعف الانتصاب Erectile Dysfunction أو القضيب Penile في إعادة التأهيل بعد الجراحة .

8- لعلاج تكوين البيض Egg binding في الطيور الصغيرة

9- كعنصر في المنتجات لإضافة الجمال لرموش العين والحواجب Eyelash and Eyebrow بسبب الآثار الجانبية المرتبطة مع زيادة نمو الشعر.



ليكوترينات Leukotrienes

سؤال(12): تكلم عن اليكوترينات Leukotrienes ؟

الجواب:

1- اسم ليكوترينات Leukotrienes مشتق من كلمة ليكوسايت leukocyte وقدم الاسم من قبل السويدي (كيمياء حيوية Biochemist) بنكت ساميوليسون Bengt Samuelsson في عام 1979 . وكما يوحي الاسم، اكتشفت لأول مرة في ليكوترينات الكريات البيض، ولكن منذ ذلك الحين وجدت في الخلايا المناعية الاخرى

2- سمي ليكوترين سي leukotriene C ما بين عام 1938 -1940 حيث وصف من قبل فيلدبرج وكيلاوي Feldberg and Kellaway وكان يسمى تفاعل بطيء للمادة الاساس المحفزة للعضلات الملساء Slow reaction smooth muscle-Stimulating substance" (SRS) .

3- قام عدد من الباحثين بعزل SRS من أنسجة الرئة lung tissue بعد فترة طويلة بعد التعرض لسم الأفعى Snake venom والهستامين Histamine.

4- ليكوترينات هي عائلة من الايكوسنانويد Eicosanoid المنتجة في الكريات البيض Leukocytes من أكسدة حمض الأراكيدونيك من arachidonate بواسطة انزيم -5 أراكيدونيك لايبوكسيجينيس Arachidonate 5-lipoxygenase.

5- توجد انواع مختلفة من ليكوترينات مثل LTC4, LTD4, LTE4, LTF4 تسمى ليكوترينات سيستينايل Cysteinyl leukotrienes وهذا بسبب وجود الحامض الاميني سيستاين Cysteine في تركيبه.

سؤال(13): اشرح تصنيع اليكوترينات Leukotrienes synthesis ؟

الجواب:

1- تصنع ليكوترينات في الخلية من حمض الأراكيدونيك بواسطة انزيم -5 أراكيدونيك لايبوكسيجينيس Arachidonate 5-lipoxygenase. ميكانيكية التحفيز تتضمن على ادخال الأوكسجين في موضع معين في تركيب حامض الأراكيدونيك.

2- تحصل العملية في الكريات البيض Leukocytes والخلايا مناعيا أخرى Immunocompetent cells ، بما في ذلك الخلايا البدينة Mast cells ، الحمضات Eosinophils ، العدلات Neutrophils ، وحيدات Monocytes ، والخلايا القاعدية Basophils . وعندما يتم تنشيط هذه

الخلايا، حمض الأراكيدونيك يتحرر من الدهون الفوسفاتية من غشاء الخلية بواسطة انزيم فسفوليباز أي الثاني Phospholipase A2 والتي اعطيت بواسطة البروتين المنشط الى 5 - لايبواوكسيجينيس -5 (FLAP) protein (lipoxygenase-activating الى 5 - لايبوكسيجينيس .5-lipoxygenase .

3- انزيم 5 -لايبوكسيجينيس .5-lipoxygenase(5-LO) يستخدم البروتين المنشط الى 5 - لايبواوكسيجينيس (FLAP) ليتم تحويل حامض الاركيدونك الى 5 - حامض هايدرو - بيروكسي - ايكوسا - تيترا -اينوك 5-hydro-peroxy-eicosa-tetra-enoic acid (5-HPETE)

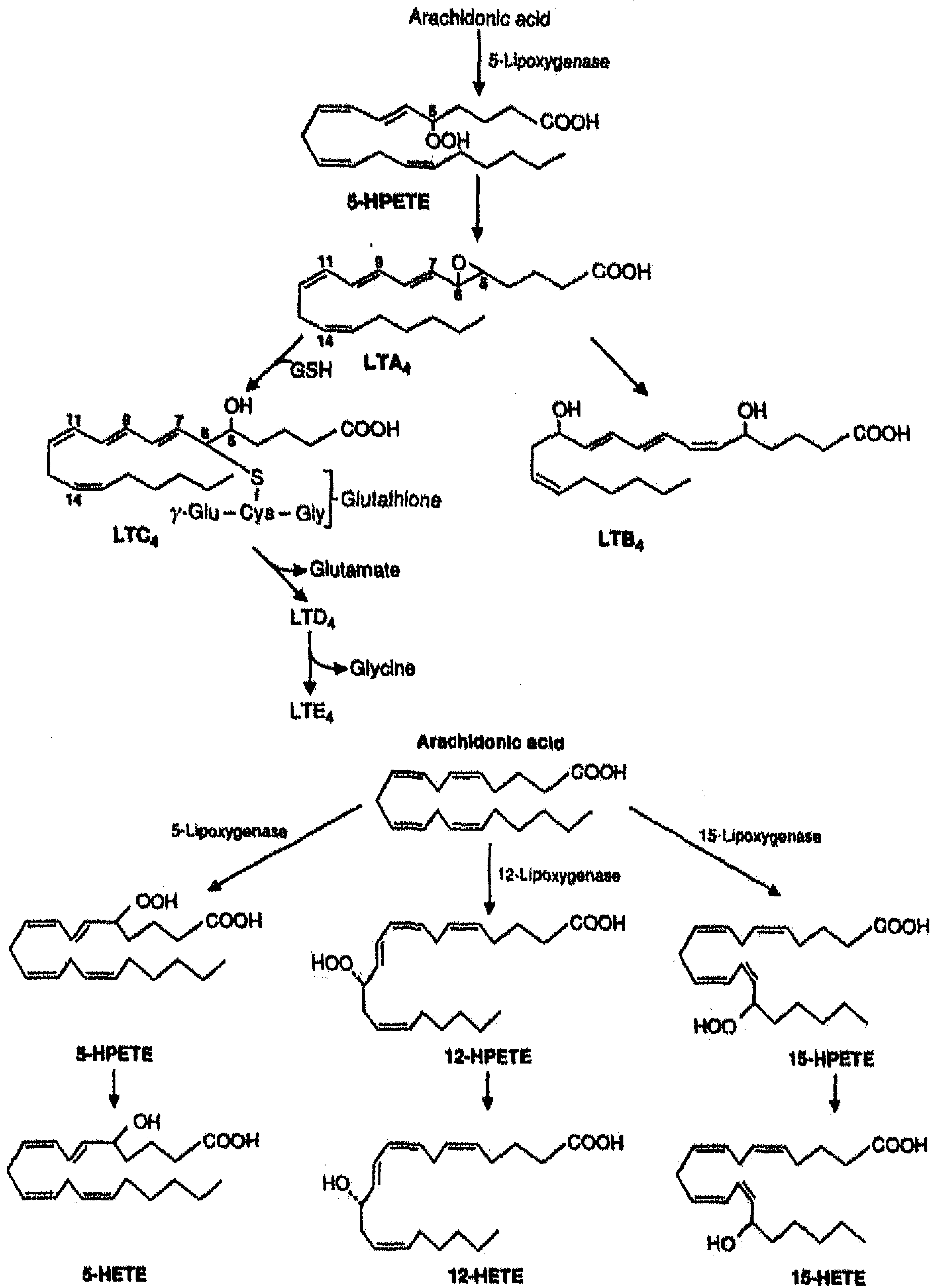
4- HPETE يختزل الى 5 - حامض هايدروكسيايكوساتيترااينوك-5 Hydroperoxyeicosatetraenoic acid (5-HETE)

5- انزيم 5 -لايبوكسيجينيس 5-lipoxygenase(5-LO) يعمل مرة ثانية على5-HETE ليتحول الى ليكوترين أي الرابع Leukotriene . $(LTA_4)A_4$

6- في العدلات Neutrophils والوحيدات Monocytes يقوم انزيم الهايدروليس Hydrolase بتحويل LTA_4 الى ليكوترين حامض ثنائي الهيدروكسيل Dihydroxy acid leukotriene LTB4 .

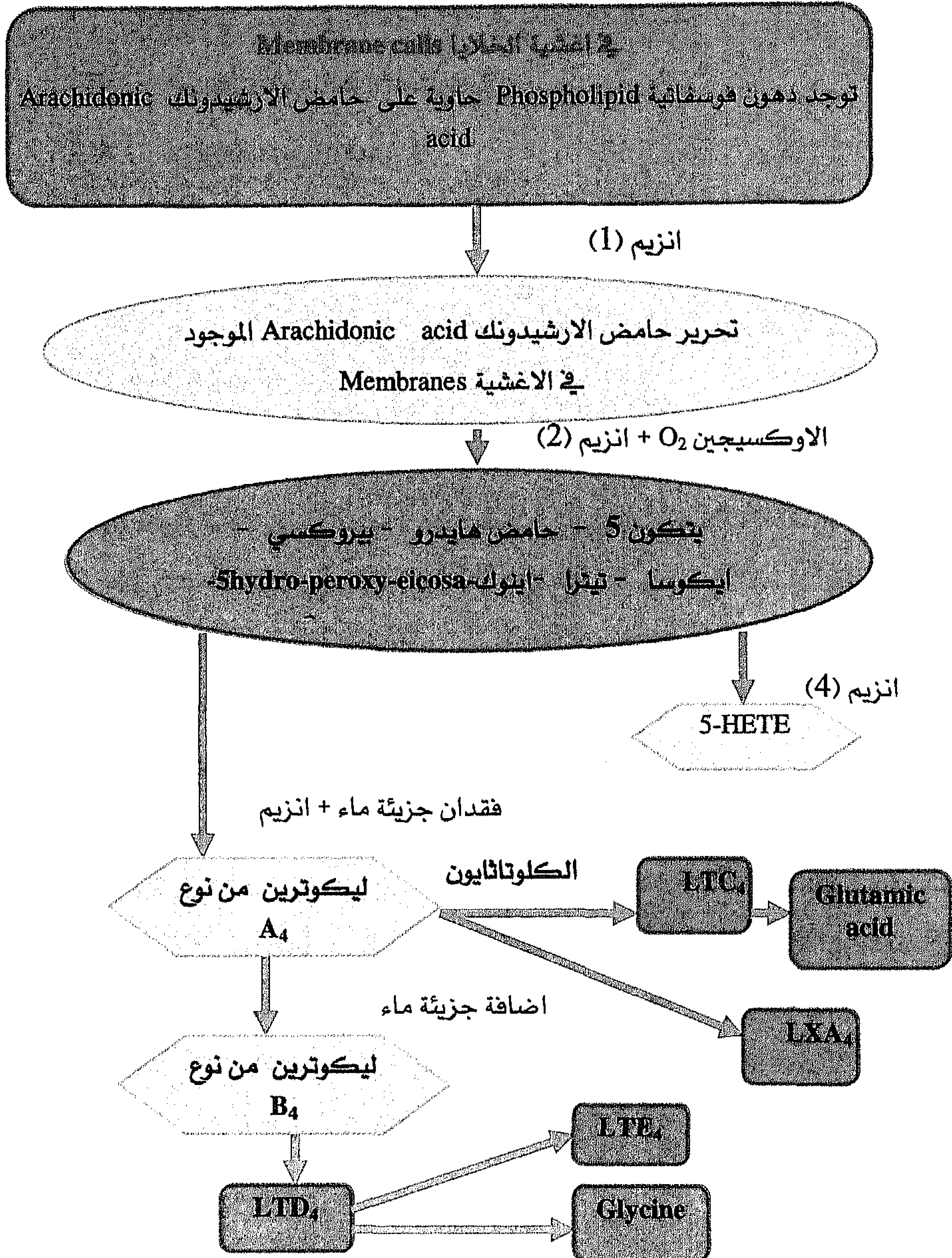
7- في الخلايا البدينة Mast cells و الحمضات Eosinophils يقوم انزيم الساينثيس Synthase باقتران LTA_4 مع الكلوتاثايون Glutathione ليكون اول اليكوترينات سيستينايل Cysteinyl leukotrienes $.(LTC_4)$

8- ليكوترينات من نوع LTC_4 تستطيع خارج الخلايا ان يتحول بواسطة انزيمات اليوبيكيوتيس Ubiquitous enzymes ليكون LTD_4 و $.LTE_4$


Arachidonic acid
5-Lipoxygenase
COOH
OOH
5-HPETE
COOH
LTA4
GSH
OH
COOH
S
γ-Glu – Cys – Gly
Glutathione
LTC4
OH
OH
COOH
LTB4
Glutamate
LTD4
Glycine
LTE4
Arachidonic acid
COOH
5-Lipoxygenase
12-Lipoxygenase
15-Lipoxygenase
OOH
COOH
HOO
COOH
COOH
HOO
5-HPETE
12-HPETE
15-HPETE
OH
COOH
HO
COOH
COOH
HO
5-HETE
12-HETE
15-HETE

سؤال(14): ارسم مخطط تصنيع الليكوترينات Leukotrienes synthesis المختلفة ؟

الجواب:



الانزيمات المستخدمة بالتصنيع والمختصرات :

1- انزيم فسفوليباز أي الثاني Phospholipase A2.

2- انزيم 5 -لايبوكسيجينيس 5-lipoxygenase(5-LO).

3- ليكوترين ساينثيس Leukotriene A synthase .

LT : ليكوترينات Leukotrienes .

LXA : لايبوكسين Lipoxin .

HETE : 5 - حامض هايدروكسيايكوساتيترااينوك-5

Hydroperoxyeicosatetraenoic acid

سؤال(15): تكلم عن وظائف اليكوترينات Leukotrienes ؟

الجواب:

1- ليكوترينات تعمل أساسا على فصيلة من مستقبلات المقترنة للبروتين جي G protein-coupled receptors. فإنها قد تعمل أيضا على مستقبلات تنشيط تكاثر البيروكسوم Peroxisome proliferator-activated receptors.

2- ليكوترينات تتضمن في التفاعلات الربو Asthmatic والحساسية Allergic والعمل على الحفاظ على ردود الفعل الالتهابية.

3- وتستخدم عدد من اليكوترينات Leukotriene مثل مونتيلوكاست Montelukast و زافيرلوكاسات Zafirlukast لعلاج الربو. وتشير البحوث الأخيرة إلى دور انزيم 5 -لايبوكسيجينيس 5-lipoxygenase(5-LO). في أمراض القلب Cardiovascular الوعائية والعصبية والنفسية Neuropsychiatric .

4- ليكوترينـــات أيضـــا لهـــا تـــأثير قـــوي في الشـــعب الهوائيـــة Inbronchoconstriction وزيـادة نفوذيـة الأوعيـة الدمويـة Vascular permeability.

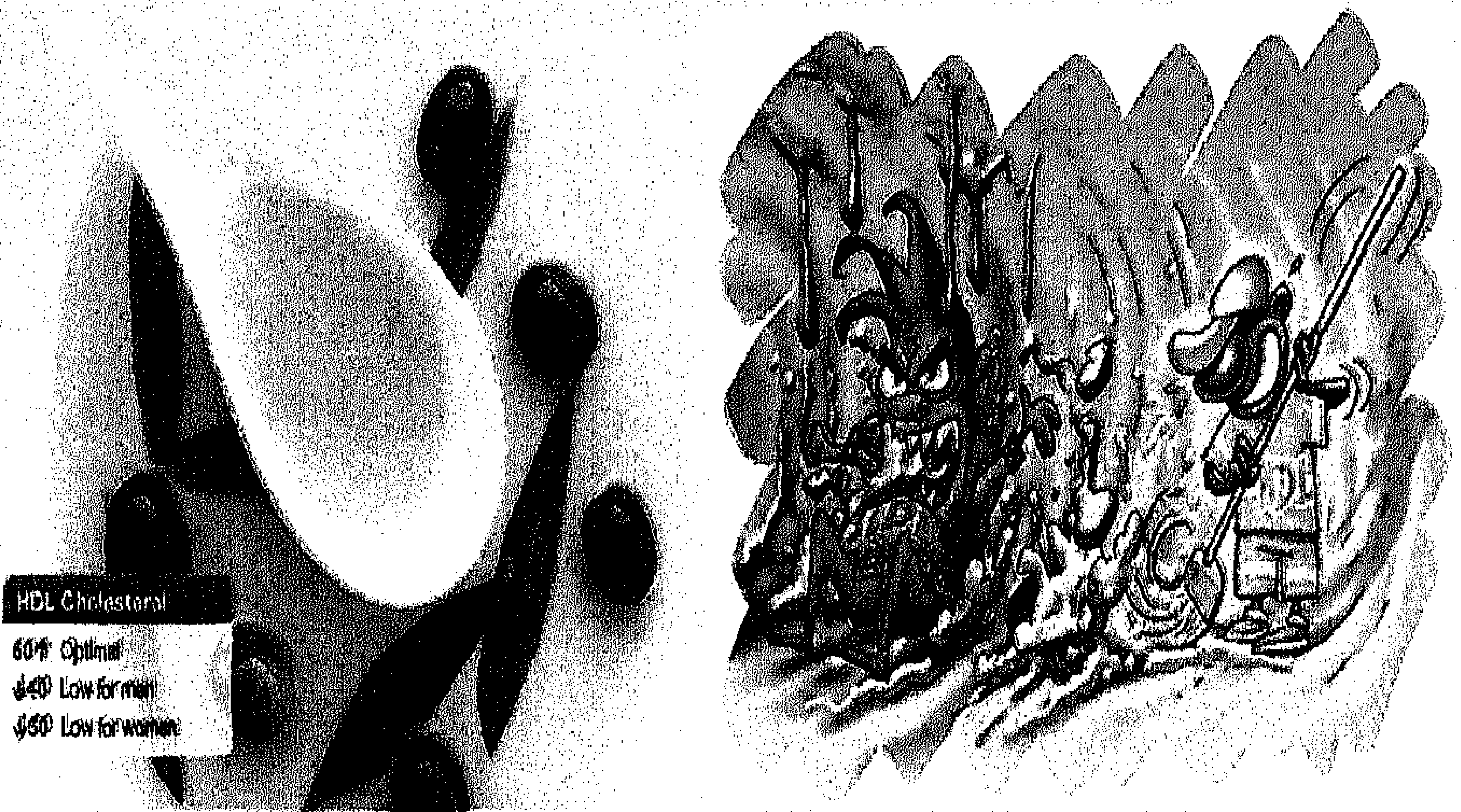
5- لهـا دور مهـم جـدا في الاسـتجابات المناعيـة responseInflammatory كما في ليكوترين من نوع LTB_4 .

13

الفصل الثالث عشر

تصنيع الدهون الفوسفاتية

Phospholipids Synthesis



الفصل الثالث عشر

تصنيع الدهون الفوسفاتية

Phospholipids Synthesis

سؤال(1): عدد فقط الدهون الفوسفاتية Phospholipid؟

الجواب:

1- فوسفاتايديل كولين (ليسيثين) Phosphatidyl choline (lecithin).
2- فوسفاتايديل ايثانول امين (سيفالين) Phosphatidyl ethanol amine (Cephalin).
3- فوسفاتايديل سيرين Phosphatidyl serine.
4- فوسفاتايديل اينوسيتول (لايبوسيتول) Phosphatidyl inositol(lipositol).
5- كارديولبين Caridiolipin .
6- بلازمالوجين Plasmalogens .
7- سفنكومايلين Sphingomyelin .
8- حامض الاركيدونك Arachidonic acid .

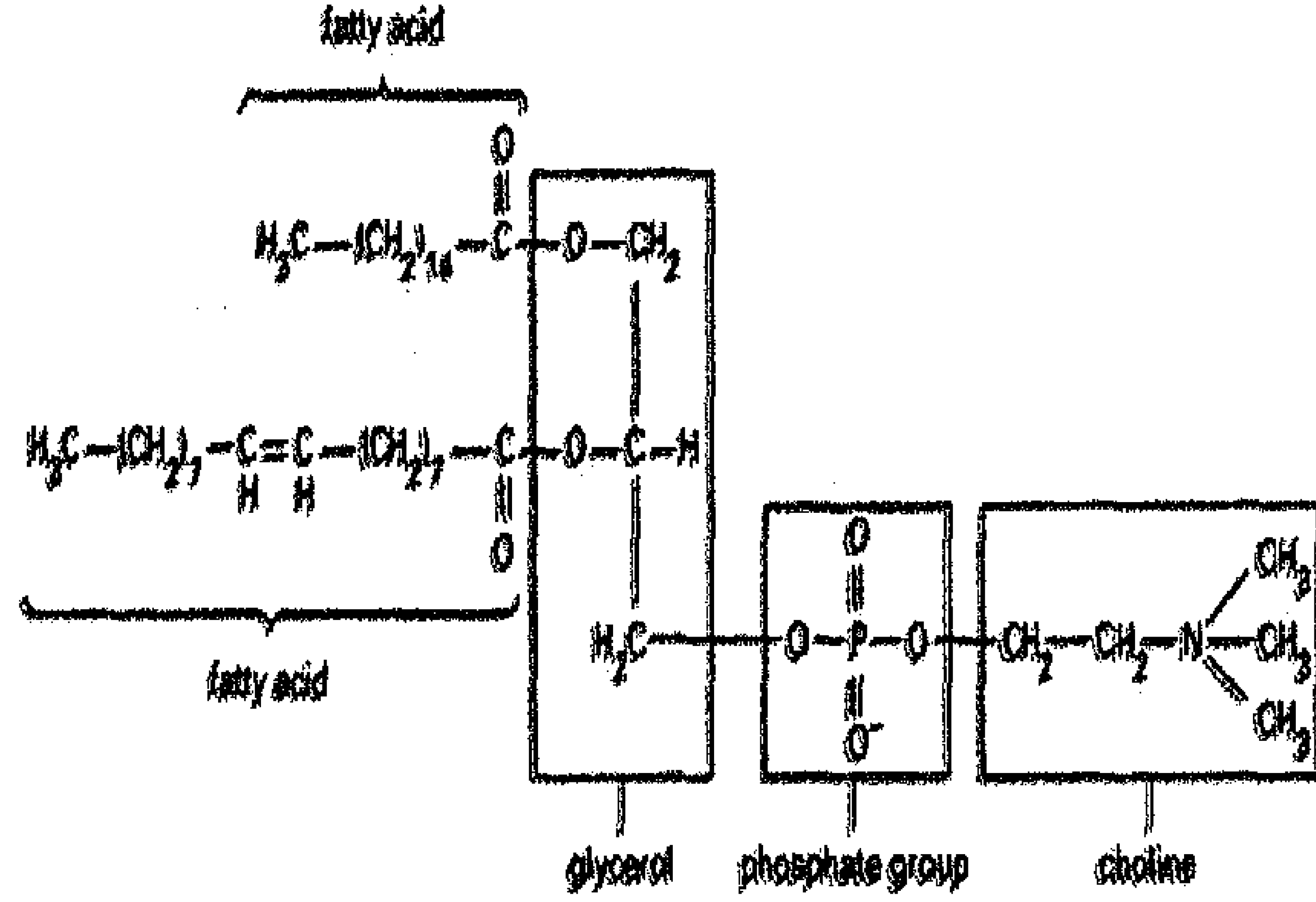
سؤال(2): كيف يتم تصنيع فوسفاتايديل كولين(ليسيثين) Phosphatidyl choline (lecithin) **و فوسفاتايديل ايثانول امين(سيفالين)** Phosphatidyl ethanol amine (Cephalin) ؟

الجواب:

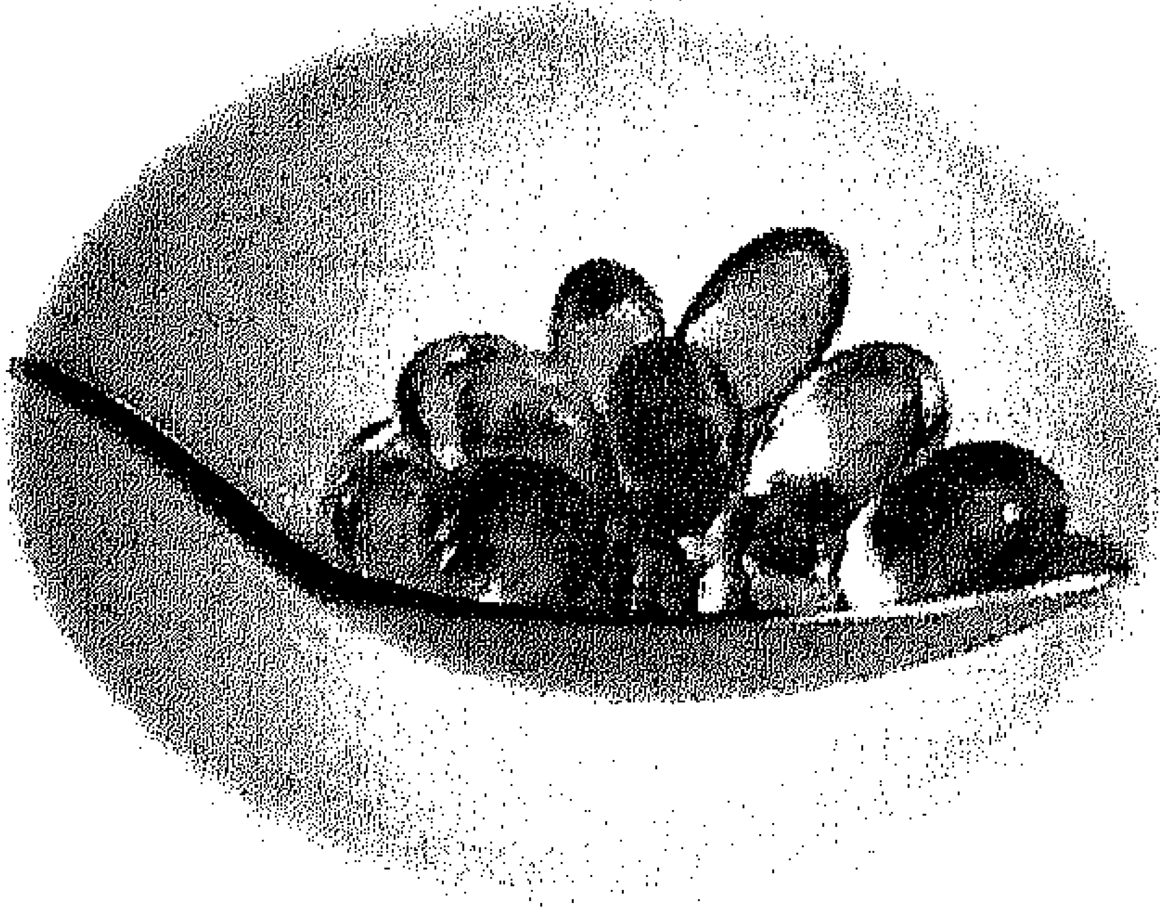
المواد الاساسية للتصنيع هي الكولينCholine او الايثانول امين Ethanol amine و واحد - اثنان ثنائي اسايل كليسيرول 1,2-Diacyl glycerol .

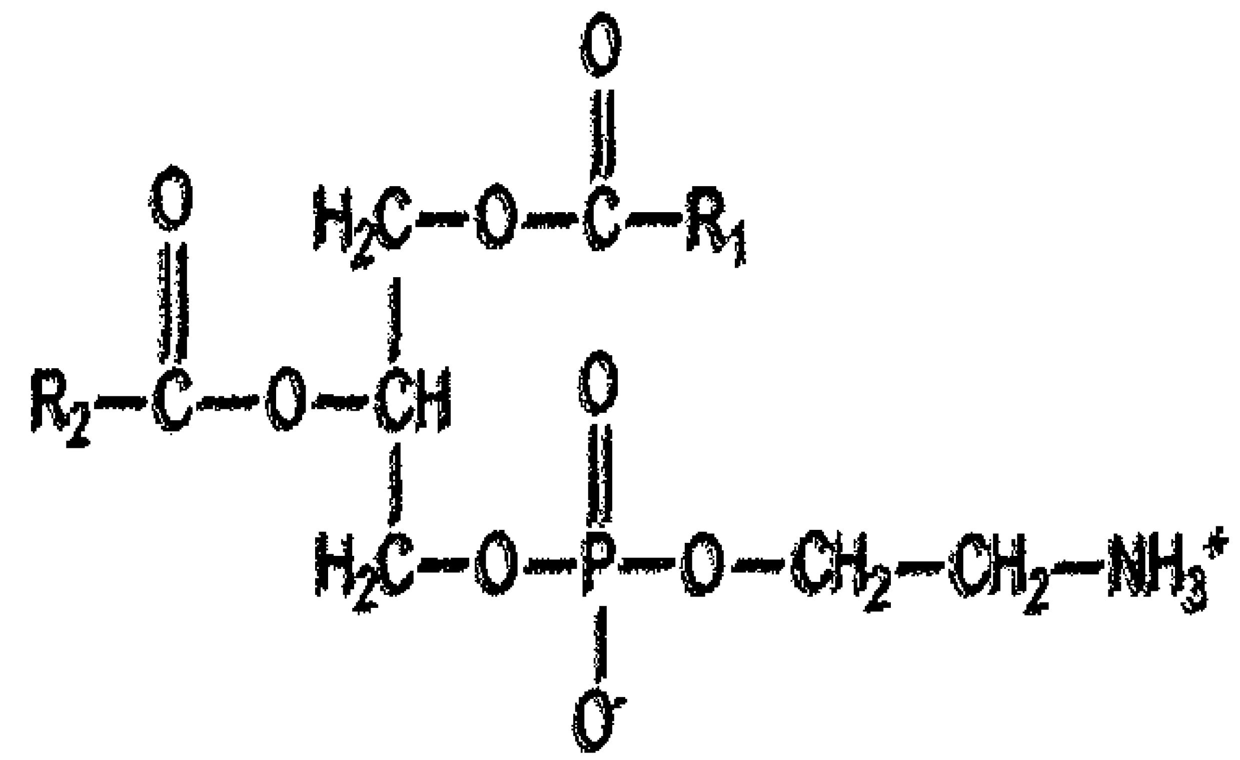
شكل الفوسفاتايديل كولين (ليسيثين) Phosphatidyl choline (lecithin)





وشكل الفوسفاتايديل ايثانول امين (سيفالين) Phosphatidyl ethanol amine (Cephalin)





ويمكن تلخيص خطوات التصنيع من خلال النقاط التالية :

1- تنشيط الكولين او الايثانول امين من خلال اضافة طاقة بشكل ATP وبوجود انزيم الكولين كاينيس Choline kinase ليتكون الفوسفوكولين او الفوسفو ايثانول امين .

2- حصول عملية تنشيط اخرى من خلال اضافة جزيئة CTP وبوجود انزيم الفوسفوكولين سايتيديل ترانسفيريس Phosphocholine cytidyl transferase ليتكون سايتيدين ثنائي الفوسفو كولين Cytidine-di-phospho-choline(CDP-choline) او سايتيدين ثنائي الفوسفو ايثانول امين Cytidine-di-phospho- Ethanol amine (CDP- Ethanol amine) .

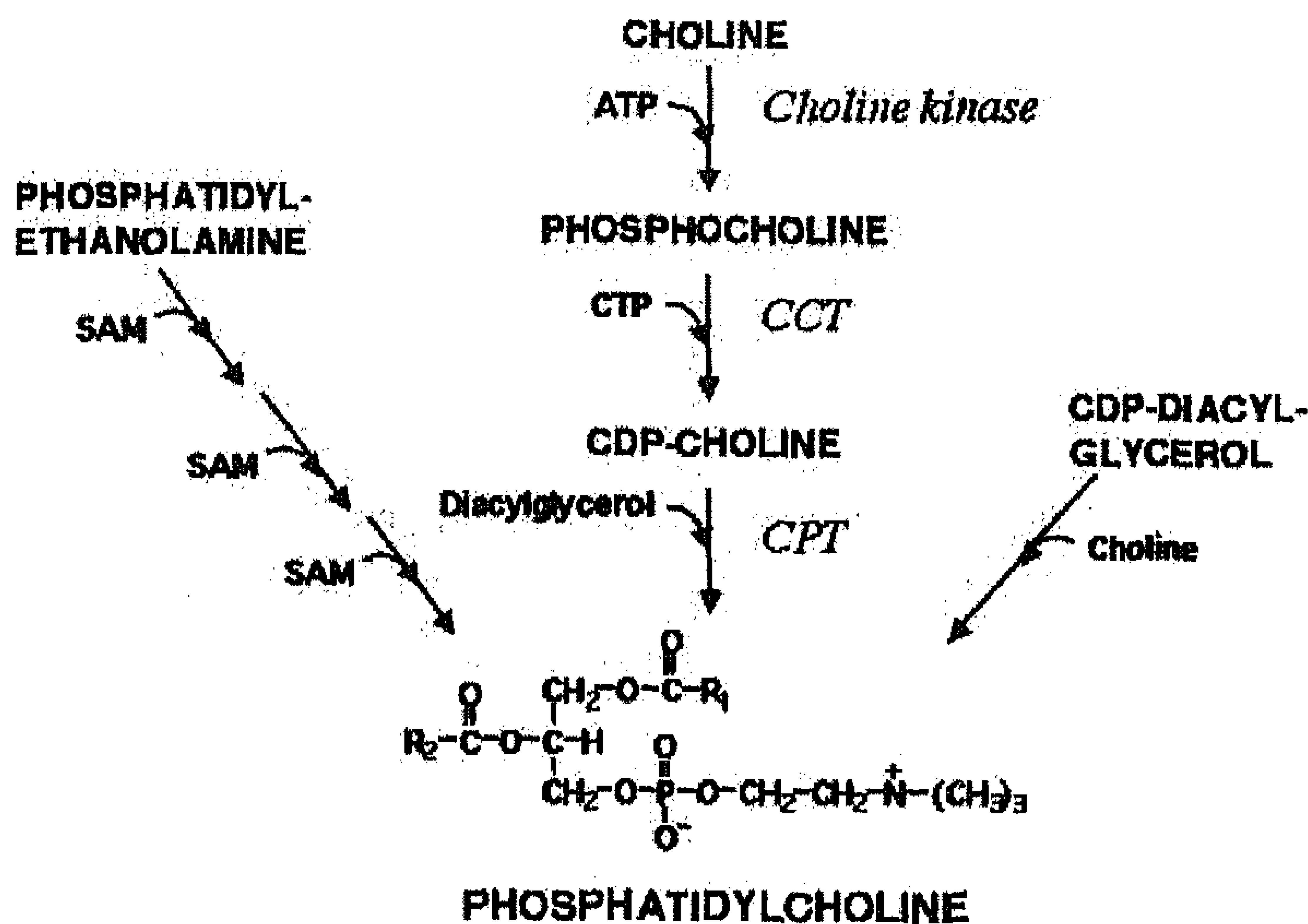
3- يتفاعل CDP-choline او CDP- Ethanol amine مع واحد - اثنان ثنائي اسايل كليسيرول 1,2-Diacyl glycerol المحفز بواسطة الانزيم فوسفوكولين ثنائي اسيل كليسرول ترانسفيريس Phosphocholine diacyl glycerol transferase .

4- القاعدة النايتروجينية المفسفرة اما الفوسفو كولين او الفوسفو ايثانول امين تنتقل الى واحد - اثنان ثنائي اسايل كليسيرول 1,2-Diacyl glycerol لتكون اما فوسفاتايديل كولين (ليسيثين) Phosphatidyl choline (lecithin) .

5- من الممكن ان يتكون ال فوسفاتايديل كولين من الفوسفاتايديل ايثانول امين من خلال اضافة مجاميع المثيل (تضاف مجاميع ال CH3 من اس ادينوسيل مثيونين S-adenosyl-methionine) وتحصل في الكبد ولا تحصل في الدماغ .

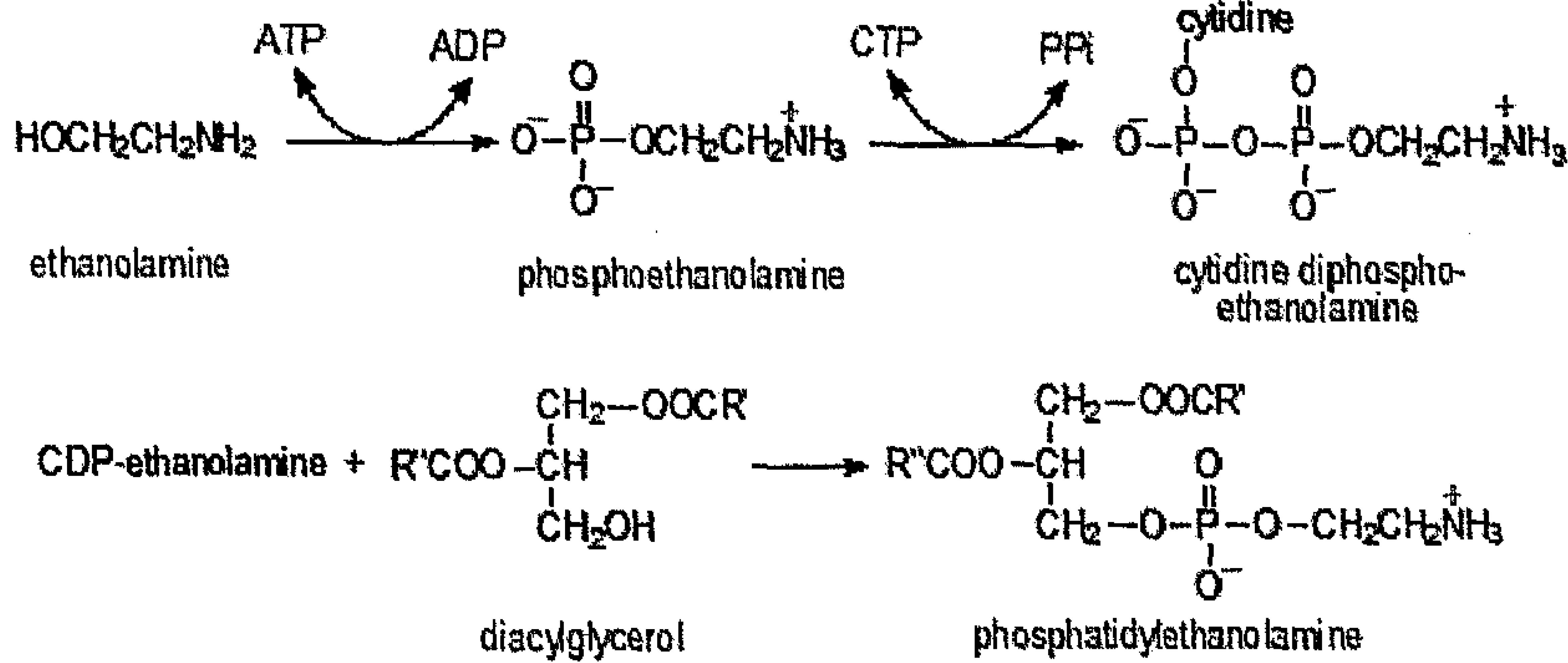
سؤال(3): ارسم مخططا تصنيع الفوسفاتايديل كولين (ليسيثين) Phosphatidyl choline (lecithin) ؟

الجواب:



سؤال(4): ارسم مخطط تصنيع الفوسفاتايديل ايثانول امين (سيفالين) Phosphatidyl ethanol amine (Cephalin) ؟

الجواب:

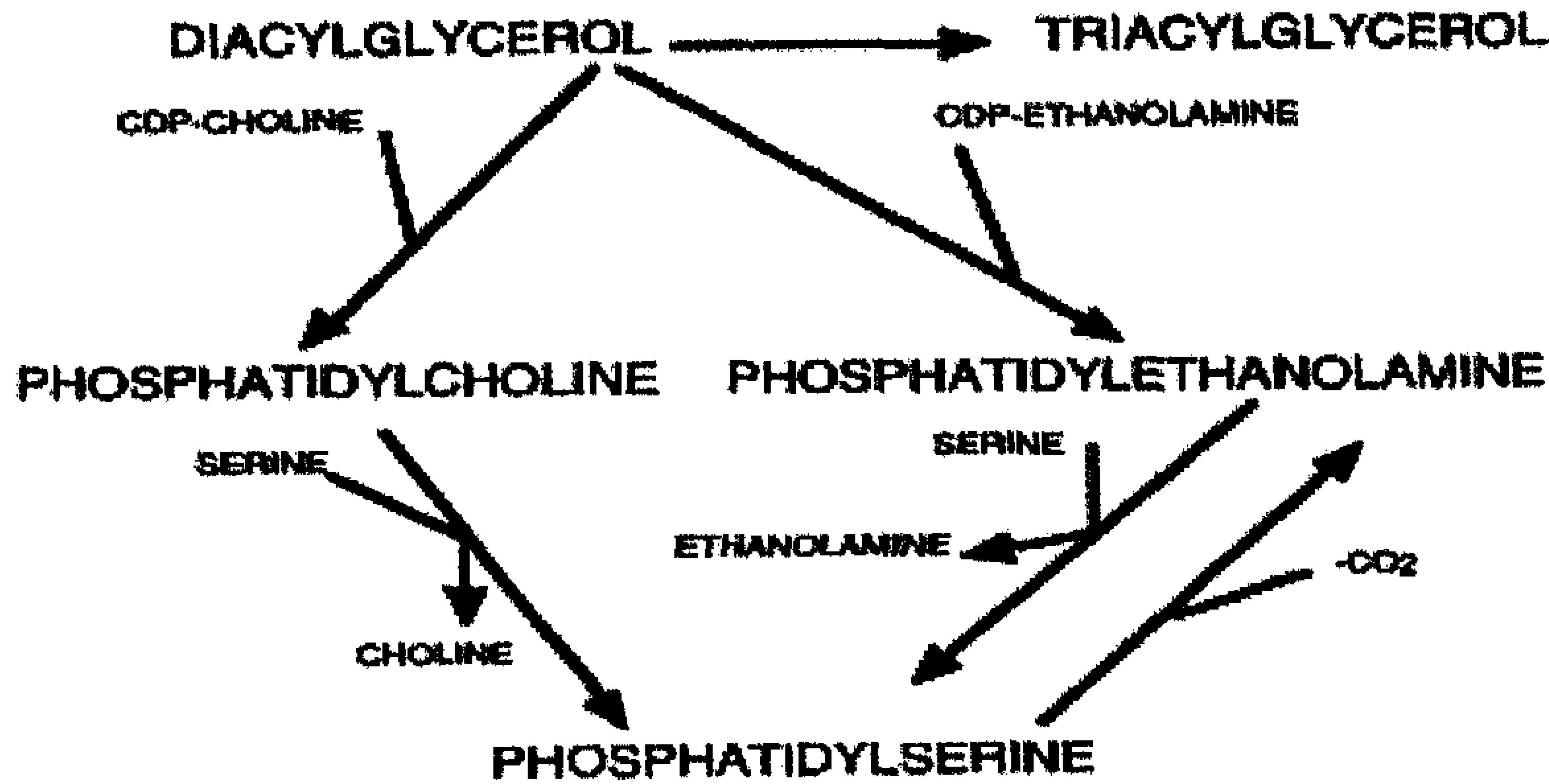


سؤال(5): كيف يتم تصنيع فوسفاتايديل سيرين Phosphatidyl serine synthesis ؟

الجواب:

يتكون الفوسفاتايديل سيرين Phosphatidyl serine مباشرتا من تفاعل الفوسفوتايديل ايثانول امين Phosphatidyl ethanol amine او الكولين مع السيرين Serine .

ومن الممكن ان يتحول الفوسفاتايديل سيرين الى الفوسفوتايديل ايثانول امين من خلال سحب مجموعة الكاربوكسيل.



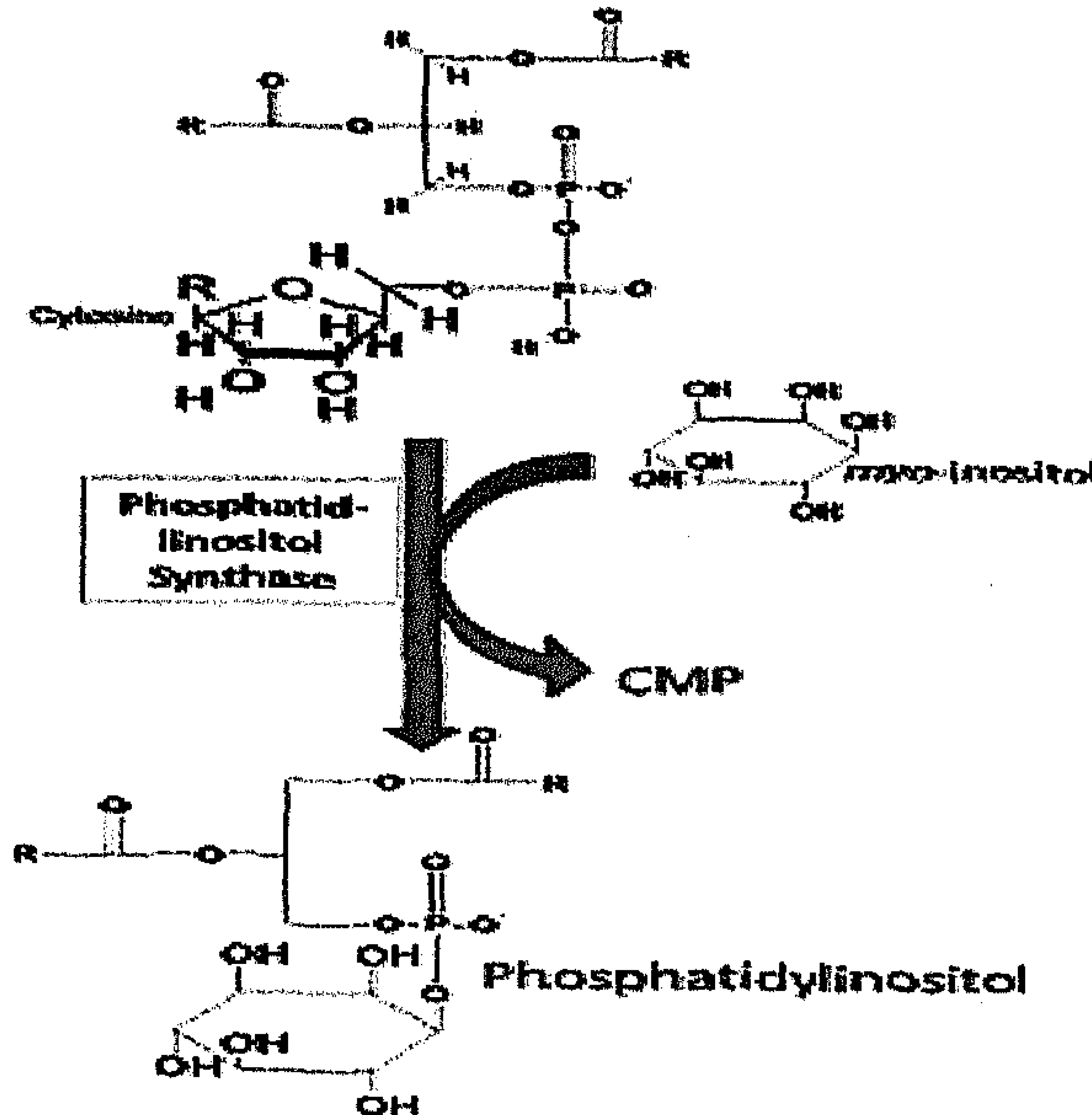
سؤال(6): وضح عملية تصنيع الفوسفاتايديل اينوسيتول (لايبوسيتول) Phosphatidyl inositol(lipositol) synthesis ؟

الجواب:

1- يتفاعل السايتيدين ثلاثي الفوسفيت (CTP) Cytidine-Tri-phosphate مع الفوسفاتايديت Phosphatidate بوجود الانزيم السايتيدين ثلاثي الفوسفيت فوسفاتايديت سايتيديل ترانسفيريس CTP-phosphatidate cytidyl transferase ليكون سايتيدين ثنائي الفوسفيت ثنائي الكليسيرايد CDP-diglyceride .

2- يتفاعل سايتيدين ثنائي الفوسفيت ثنائي الكليسيرايد CDP-diglyceride مع الاينوسيتول Inositol بوجود الانزيم سايتيدين ثنائي الفوسفيت ثنائي اسايل كليسيرول اينوسيتول ترانسفيريس ليكون الفوسفاتايديل اينوسيتول (لايبوسيتول) Phosphatidyl inositol(lipositol) .

3- زيادة الفسفرة الى الفوسفاتايديل اينوسيتول تعطي مركب اربعة او مركب اربعة ، خمسة بيس فوسفيت .

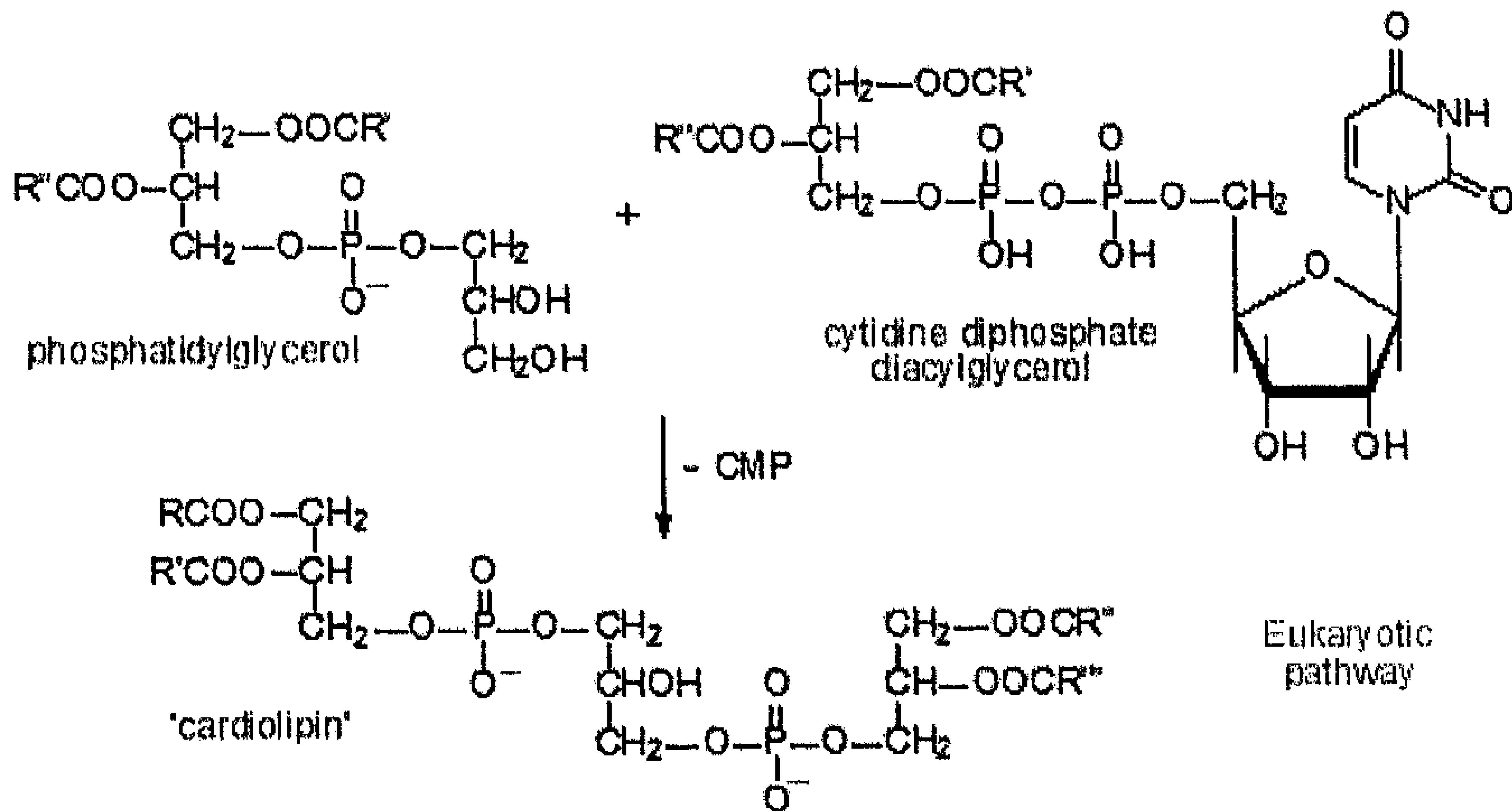


سؤال(7): تكلم عن عملية تصنيع الكارديولبين Caridiolipin synthesis ؟

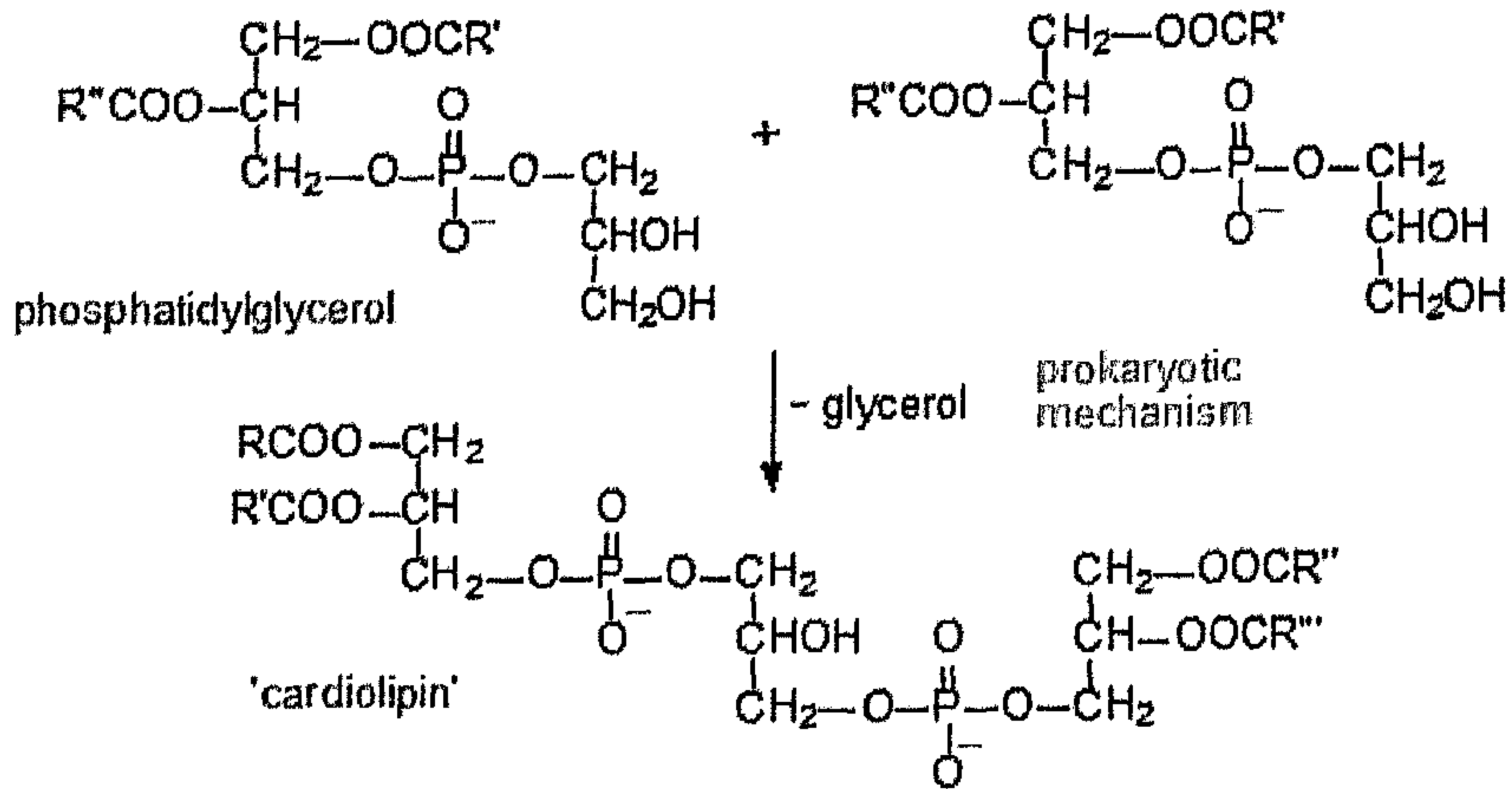
الجواب:

من الدهون الفوسفاتية المهمة الموجودة غشاء المايتوكوندريا ،تجاريا يتم استخلاصه من الاغشية القلبية ،التركيب الكيميائي له ثنائي فوسفاتايديل كليسيرول Di-phosphatidyl glycerol ،نقصه في تركيب الاغشية يؤدي الى خلل في وظيفة المايتوكوندريا ويؤدي الى فشل القلب Heart failure وانخفاض في وظيفة الدرقية Hypothyroidism وبعض انواع الاعتلالات العضلية Myopathies .

المواد الاساس لتصنيع الكارديولبين هما الفا كليسيرول فوسفيت α-Glycerol phosphate و السايتيدين ثنائي الفوسفيت ثنائي الكليسيرايد CDP-diglyceride التي يتم تصنيعها اثناء تصنيع الفوسفاتايديل اينوسيتول يتفاعلان ليعطيا الكارديولبينCaridiolipin بمساعدة جزيئة اخرى من السايتيدين ثنائي الفوسفيت ثنائي الكليسيرايد CDP-diglyceride .



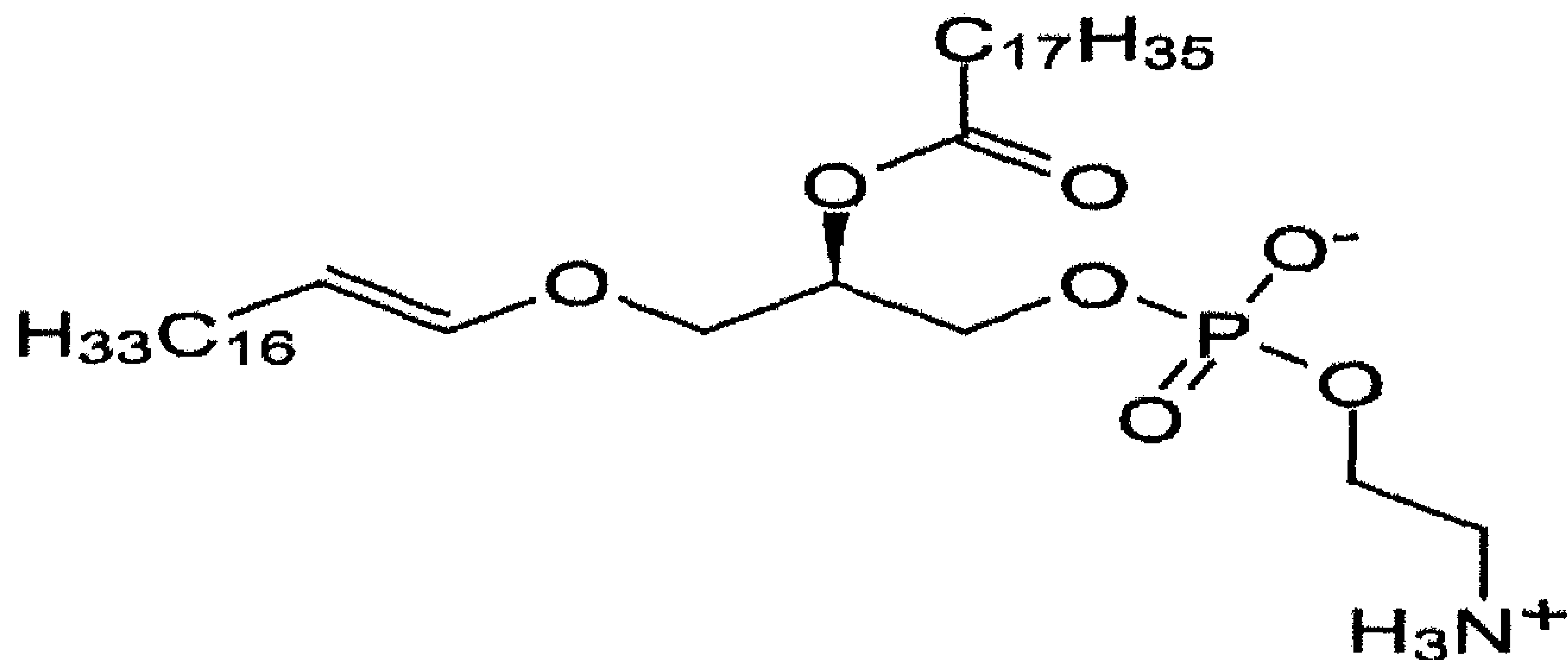
ويتكون في الخلايا البدائية النواة من خلال المخطط التالي :



سؤال(8): تكلم عن عملية تصنيع البلازمالوجين Plasmalogens synthesis ؟

الجواب:

البلازموجين موجود في المايتوكوندريا Mitochondria لأغشية الدماغ Brain والعضلات Muscle يتكون من سلسلة طويلة لألفا – بيتا من الكحول(12 -18 ذرة كاربون) غير المشبع α-β unsaturated alcohol احدهما ترتبط (مجموعة الهيدروكسيل OH الاولى) للكليسيرول والمجموعة الثانية مع الاحماض الدهنية .حامض الفوسفوريك Phosphoric acid مرتبط الى الكولين او الايثانول امين Ethanol amine .



المواد الاساس لتصنيع البلازموجين هي ثنائي هيدروكسيل اسيتون فوسفيت Di-OH-acetone—phosphate. والاسايل كوانزايم اي Acyl-CoA. ويمكن تلخيص خطوات التصنيع من خلال النقاط التالية :

1- يرتبط كل من ثنائي هيدروكسيل اسيتون فوسفيت Di-OH-acetone—phosphate. والاسايل كوانزايم اي Acyl-CoA مع بعضهما وخلال الارتباط يحصل تغير وانتقال في مجموعة الاسايل والسلسلة الطويلة للكحول ليعطي واحد الكيل ثنائي الفوسفيت اسيتون فوسفيت 1-alkyl-dihydroxyl-acetone-phosphate .
2- المركب المتكون ليعطي واحد الكيل ثنائي الفوسفيت اسيتون فوسفيت 1-alkyl-dihydroxyl-acetone-phosphate يختزل بوجود ال NADPH ليكون واحد الكيل -كليسيرول - ثلاثة فوسفيت 1-alkyl-glycerol-3-phosphate .
3- واحد الكيل -كليسيرول - ثلاثة فوسفيت 1-alkyl-glycerol-3-phosphate يعاني اسليشين Acylation(اضافة احماض دهنية) في الموقع الثاني ليكون واحد الكيل -ثنائي -اسايل -كليسيرول - ثلاثة فوسفيت 1-alkyl-2-acyl-glycerol-3-phosphate .
4- يتكون البلازموجين من خلال ازالة التشبع لمشتقات ثلاثة -فوسفو - ايثانول امين 3-phospho-ethanolamine .

سؤال(9): تكلم عن عملية تصنيع عامل تنشيط البلازما Plasma activating factor(PAF) **؟ اذكر الفائدة ؟**

الجواب:

يتكون عامل تنشيط البلازما من مشتقات ثلاثة – فوسفو - كولين وتم معرفة التركيب الكيميائي له (واحد - الكيل - اثنان –اسيتايل – سن -

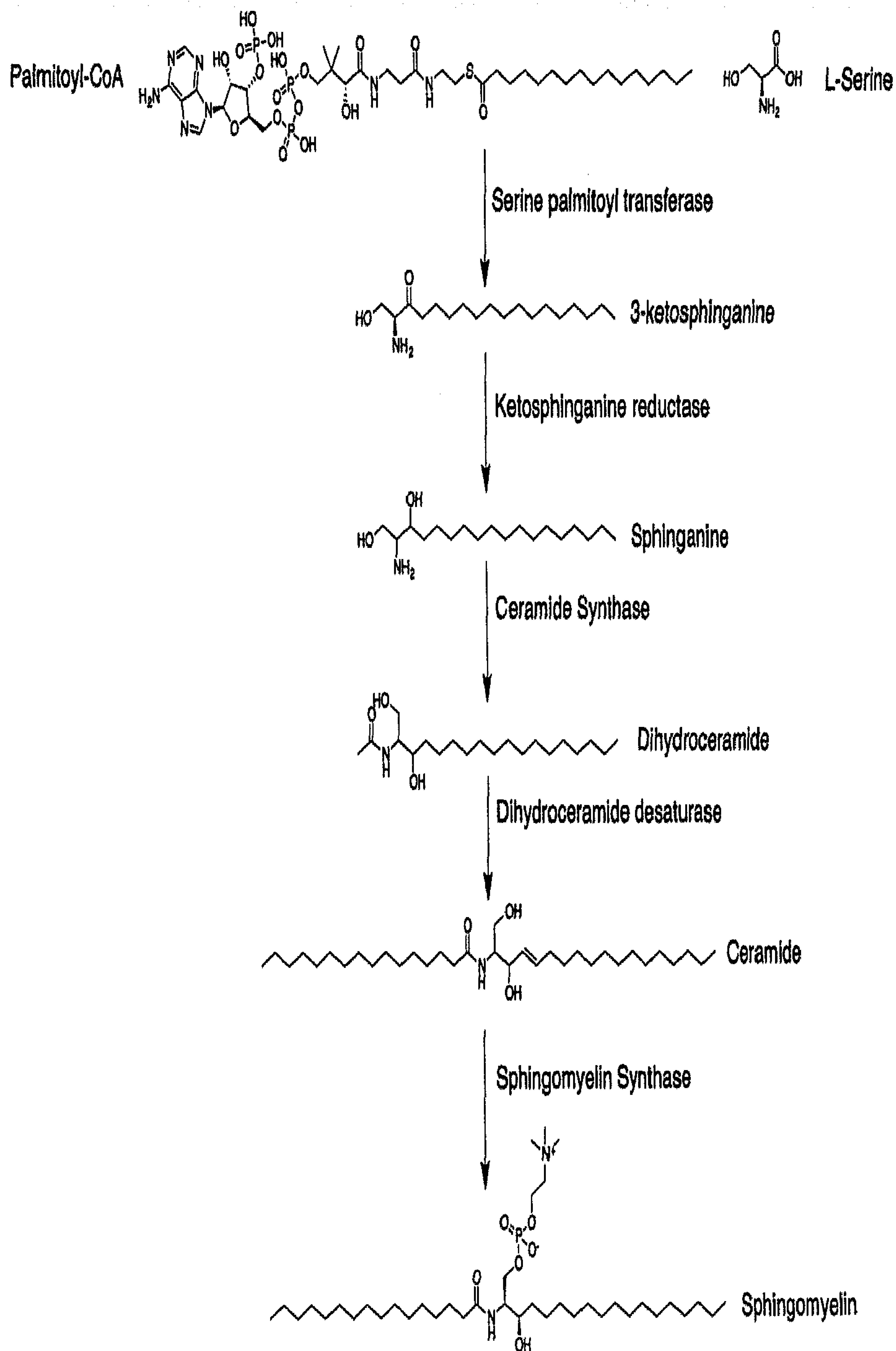
كليسيرول – ثلاثة فوسفو كولين -1-alkyl- 2 – acetyl-Sn-glycerol-3 . phosphocholine

- يتكون في العديد من خلايا الدم والانسجة الاخرى و يجلب تراكم الصفائح الدموية .
- له عمل في تقليل الضغط Hypotensive action .
- يمتلك ايضا خاصية مقرح Ulcerogenic

سؤال(10): تكلم عن عملية تصنيع السفنكومايلين Sphingomyelin synthesis ؟ مع رسم المخطط ؟

الجواب:

1- يتم اولا تصنيع امينو الكحول(الاسفنكوسين) Aminoalcohol (Sphingosine)
2- تكون السيرمايد.
3- يتكون الاسفنكومايلين من السيرمايد.
4- المواد الاساس للتصنيع هي البالمتويل كوانزايم اي Palmitoyl CoA والحامض الاميني السيرين Serine .ويتطلب ايضا البايريدوكسيل فوسفيت Pyridoxal phosphate والمغنسيوم، ال NADH والفلافو بروتين Flavo-protein .


Palmitoyl-CoA
L-Serine
Serine palmitoyl transferase
3-ketosphinganine
Ketosphinganine reductase
Sphinganine
Ceramide Synthase
Dihydroceramide
Dihydroceramide desaturase
Ceramide
Sphingomyelin Synthase
Sphingomyelin

سؤال(11): تكلم عن عملية تصنيع حامض الارشيدونك Arachidonic acid synthesis؟

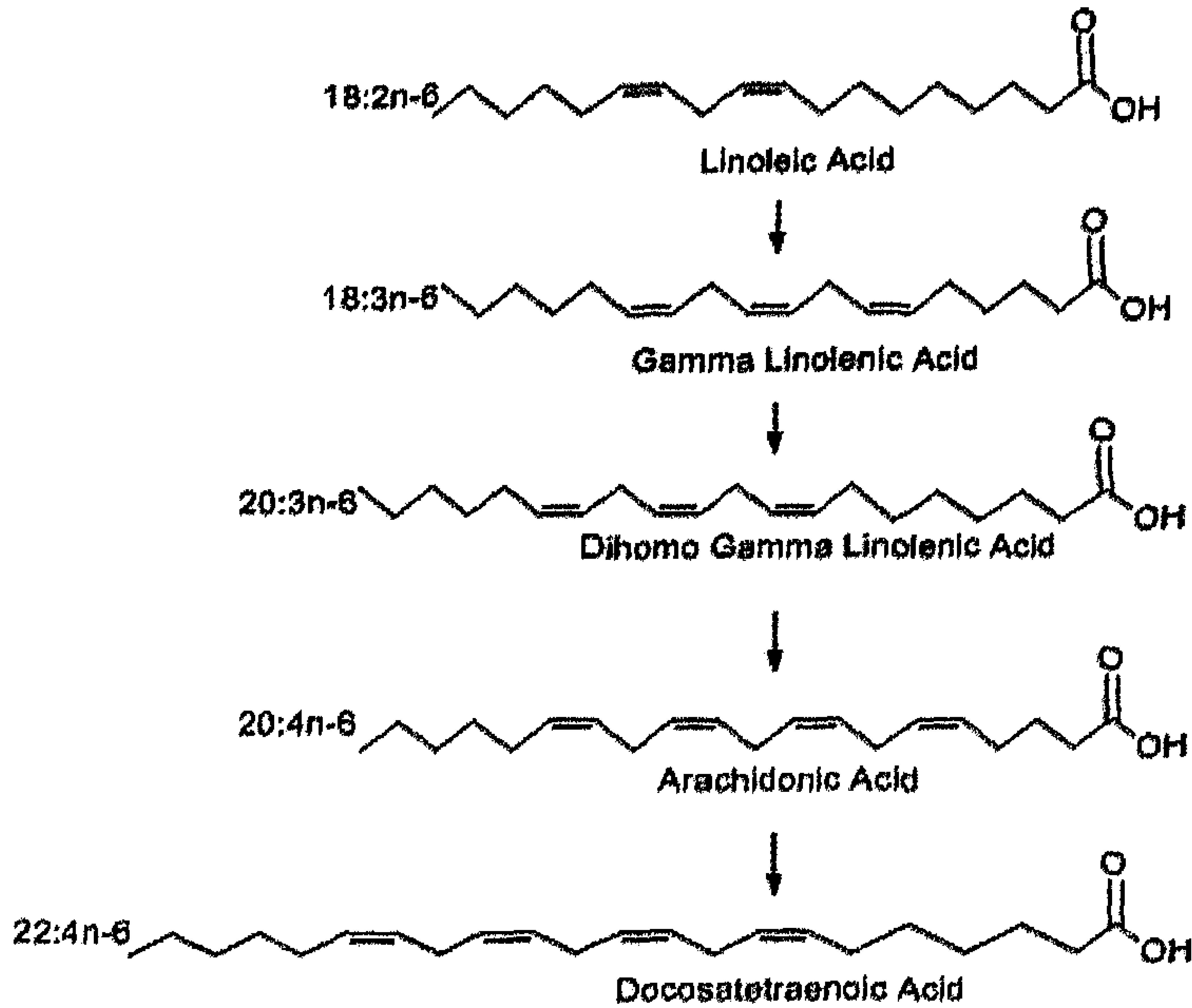
الجواب:

يتم التصنيع من الحامض الدهني الضروري حامض الاينوليك Linoleic acid من خلال ثلاثة خطوات :

1- يتم تنشيط حامض الاينوليك Linoleic acid ليكون لاينوليل كوانزايم اي Lynoleyl-CoA .

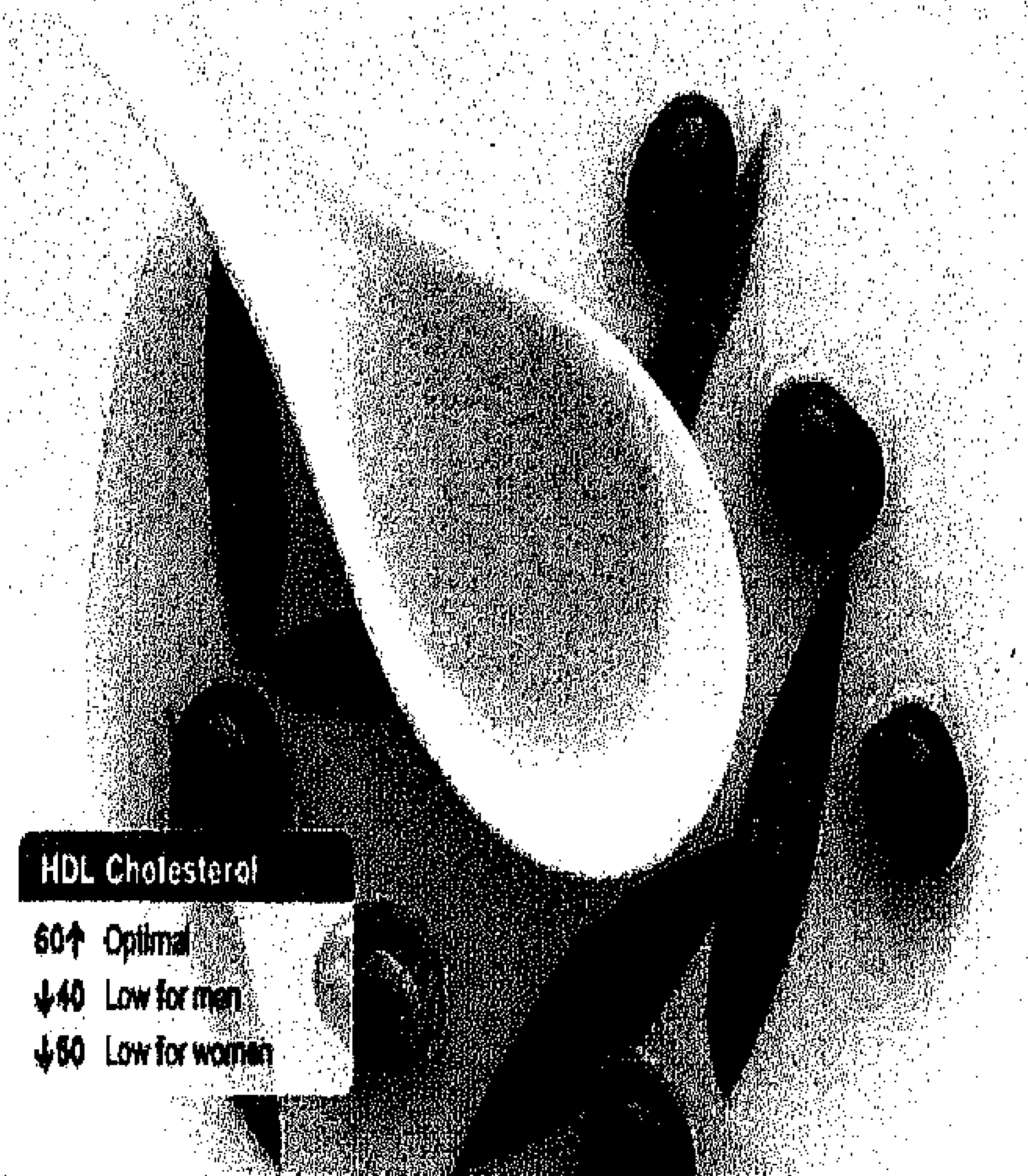
2- يتم سحب الهيدروجين Dehydrogenated ليكون كاما لاينولينيل كوانزايم اي γ-linolenyl-CoA الذي يتحول الى ثنائي متماثل كاما لاينولينيل كوانزايم اي Dihomo- γ-linolenyl-CoA من خلال اضافة ذرتين من الكاربون بشكل اسيتايل كوانزايم اي Acety CoA في النظام المايكروسومي لاستطالة السلسلة وبوجود ال NADH .

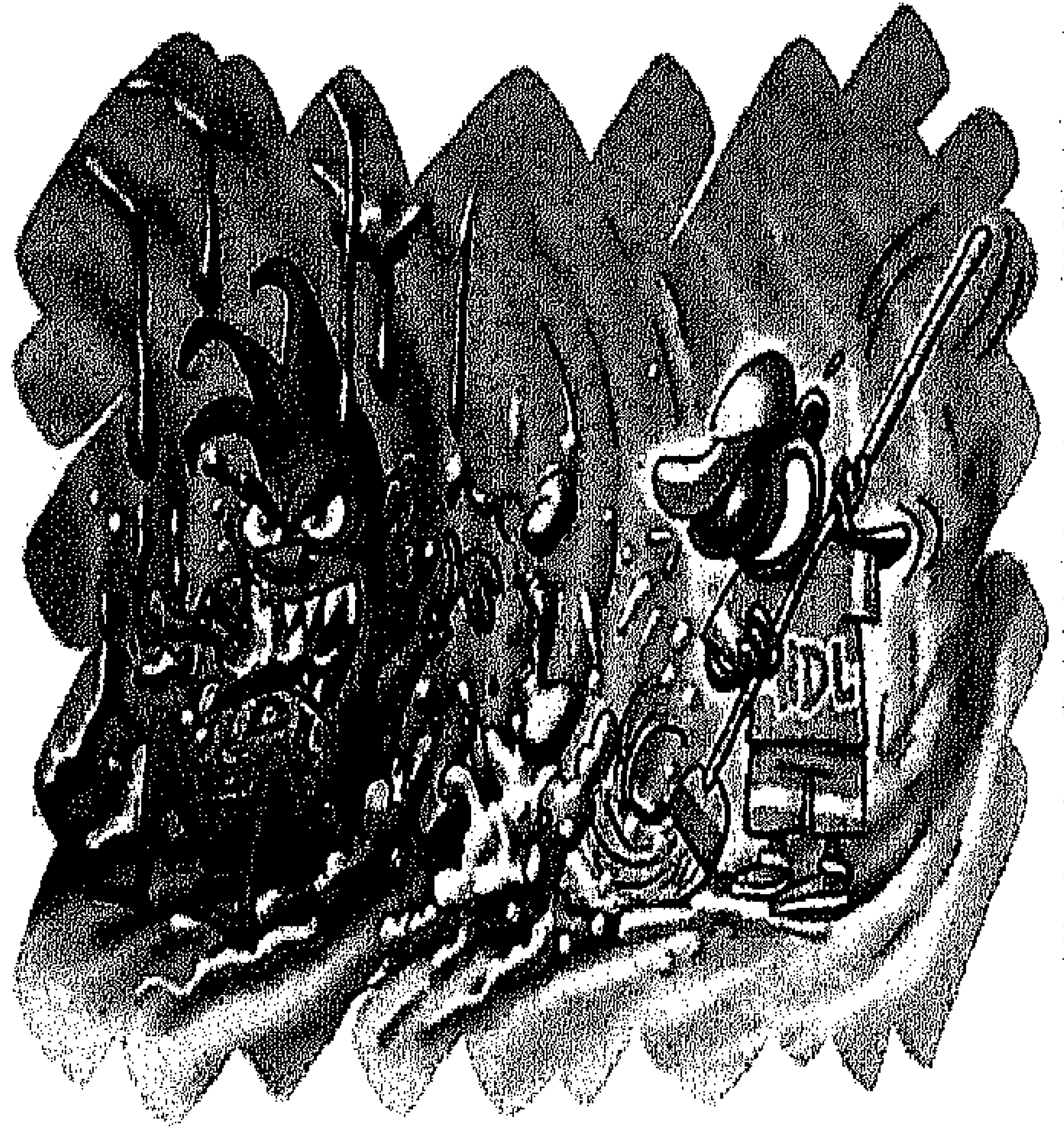
3- يتم سحب الهيدروجين ليتكون حامض الارشيدونك Arachidonic acid .



14

الفصل الرابع عشر
الاضطرابات الايضية في الدهون





الكيمياء الحياتية
(الدهون)

الفصل الرابع عشر

الاضطرابات الايضية في الدهون

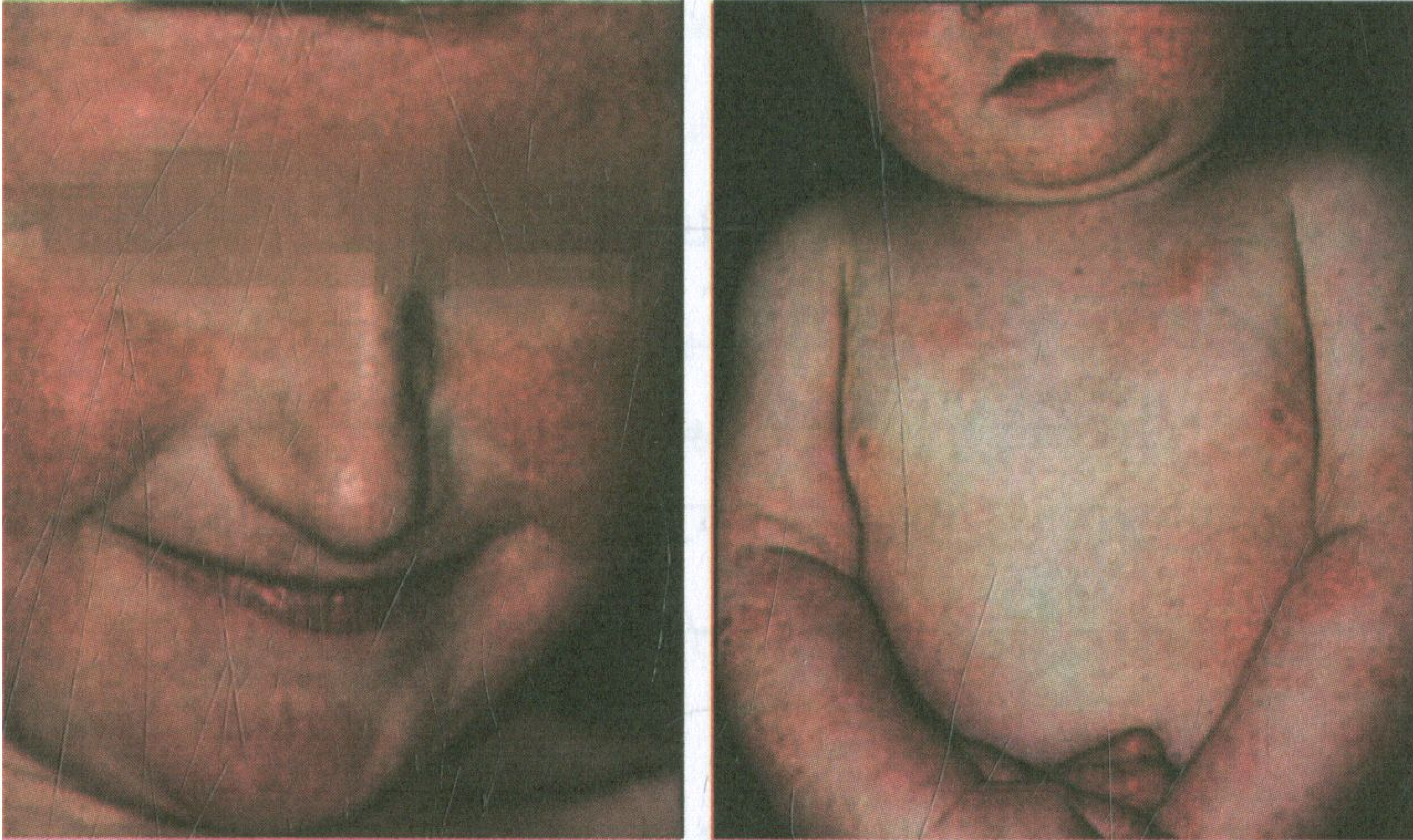
سؤال(1): تكلم عن نقص الاحماض الدهنية الضرورية ؟

الجواب :

نقص الاحماض الدهنية الضرورية حتى الآن لم يثبت بشكل قاطع في البشر .لكن النقص واعراض النقص تظهر بشكل ملحوظ في الحيوانات التي يتم فطمها Weaning .ويحصل وقف النمو Cessation of growth ، ظهور الآفات الجلدية Skin lesions ، اضطرابات في الحوامل والمرضعات وظهور دهون الكبد .

في البشر تم ملاحظة بعض الحالات منها :

1- الأكزيما Eczema مثل التهاب الجلد Dermatitis .



2- تغير في تركيب جدران الشرايين Arterial wall .

3- حصول تجمع دهون الكبد Fatty live التي من المحتمل ان تعود الى نقص في الاحماض الدهنية الضرورية ، وهناك بعض الاثباتات لحدوث الأكزيما في الاطفال الذين يتناولون الحليب منزوع الدسم Skimmed

milk ، ومنع تكون دهون الكبد وتقليل من مستوى الكولسترول في الدم .

4- اضطرابات ايض الاحماض الدهنية تتعلق بنقص الغذاء ،حيث تم ملاحظة ذلك من خلال عدد من الامراض مثل التليف الكيسي Cystic fibrosis ،المتلازمة الكبدية Hepatorenal syndrome ، متلازمة كرونس Crohons disease ،التهاب الجلد لأطراف الامعاء enteropathica Acrodermatitis ، تليف الكبد Cirrhosis، ومتلازمة ري Reyes syndrome .

5- نقص حامض الادوكاسابين تانويك Docasapentanoic acid في الدم تم ملاحظته في مرضى التهاب الشبكية الصباغي Retinitis Pigmentosa

سؤال(2): كيف يمكن الكشف عن نقص الاحماض الدهنية الضرورية في الدم؟

الجواب :

من خلال قياس النسبة بين الترايين (20:3ω9) Triene والتترائين(20:4ω6) Tetraene وتسمى نسبة تي/تي T/T ratio, باستخدام تقنية كروموتوغرافيا الغاز - طيف الكتلة - تحليل النظائر المستقرة المخففة Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) Stable Isotope Dilution Analysis ، يجب ان يكون المريض صائم لمدة 12 -14 ساعة وعدم تناول الكحول قبل اخذ العينة .

عندما تكون النسبة بين الترايين Triene والتترائين اكثر من 0.4 ذلك يعني حصول انخفاض في مستوى الاحماض الدهنية ،وبعض الدراسات اعطت اقل من العتبة بمقدار 0,2

سؤال(3): تكلم عن الشذوذ في هضم وامتصاص الدهون Abnormalities in digestion and absorption of lipids ؟

الجواب :

1- الخلل في الهضم Defective digestion : وهذا يعود الى الأمراض المزمنة للبنكرياس ،ويعود الى نقص في الانزيمات الهاضمة للدهون، مثل هذه الحالات تكون الدهون تكون غير مشطورة Unsplit وتظهر في البراز. يحصل الخلل في الهضم ايضا نتيجة الانسداد في انسياب الصفراء بسبب انسداد الغدة الصفراوية ،مرض البنكرياس Disease of pancreas او اسهال المناطق الحارة ونتيجة ذلك يحصل الاسهال الدهني Steatorrhea (كلمة stear تعني دهن) حيث يكون افراز الدهون الطبيعي اليومي في البراز Feces أكثر من 6 غرام (اقل من 6٪ من الدهون المهضومة)

2- الخلل في الامتصاص Defective absorption : الخلل في الامتصاص من المحتمل يعود الى امراض ،ونتيجة تلك الامراض يحصل نقص في الصفراء وفي هذه الحالة اغلب الدهون في البراز تكون مشطورة (متحللة الى وحداتها الاساسية) مثل الاحماض الدهنية والاحادي اسايل كليسيرول .ومن تأثيرات الخلل في الامتصاص حصول خلل في امتصاص فيتامين كي Vitamin K ،مؤديا الى زيادة في وقت البروثرومبين Prothrombin time .

سؤال(4): تكلم عن نقص انزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase(LCAT)؟

الجواب :

يحصل نتيجة النقص الجيني لإنزيم ليسيثين كولسترول اسايل ترانسفيريس Lecithin cholesterol acyl transferase(LCAT) حدوث مرض نوريم **Norum'sdisease** وهذا النقص يسبب عدم استرة الكولسترول والمرض يتسم بالخصائص التالية :

- ارتفاع في الكولسترول الحر Free cholesterol .
- ارتفاع في اليسيثين في البلازما .
- فشل في تكوين الكولسترول المؤستر .
- فشل في تكوين لايسوليسيثين Lysolecithin .
- فشل في تكوين الفا -لايبوبروتين α-lipoproteins في البلازما .

سؤال(5): تكلم عن الشذوذ في اكسدة بيتا Abnormalities in beta oxidation **للأحماض الدهنية ؟**

الجواب :

نقص ازيم الترانسفيريس Transferase او الترانسلوكيس Translocase مؤديا إلى

1- خلل في نقل الاحماض الدهنية الطويلة من السايتوبلازم الى المايتوكوندريا .
2- خلل في الأكسدة مؤديا الى نقصان في كمية الطاقة الناتجة.
3- تجمع الاسايل كارنيتين Acyl carnitine في السايتوبلازم .
4- ظهور انخفاض السكر Hypoketotic hypoglycemia .
5- ارتفاع الامونيا في الدم Hyperamonimia .

6- ضعف العضلات الهيكلية Skeletal muscle weakness .

7- حصول امراض الكبد Liver diseases .

8- من اهم العلامات التشخيصية في بعض الامراض وجود الكارنيتين المجهز من قبل الغذاء في الدم .

سؤال(6): ماهي اسباب وجود الاحماض العضوية في الادرار ؟

الجواب :

من اهم الاسباب لوجود الاحماض العضوية في الادرار هو خلل في ايض كل من

1- الاحماض الدهنية ذات السلسلة المتفرعة Branched chain fatty acids .

2- الاحماض الامينية الاروماتية Aromatic amino acids .

3- دورة كريبس Citric acid cycle .

سؤال(7): تكلم عن نقص انزيم Medium chain acyle CoA dehydrogenase في ايض الاحماض الدهنية ؟

الجواب :

نقص الانزيم الناقل لمجموعة الاسايل لسلسلة الاحماض الدهنية الوسطية والمسمى Medium chain acyle CoA dehydrogenase يمكن تلخيصه :

1- يؤدي الى تجمع الاحماض العضوية في انسجة الجسم وبعد ذلك طرحها من خلال الادرار.

2- من اهم الاعراض الحامضية Acidosis ، القيء Vomiting والتشنجات Convulsions والغيبوبة Coma .

3- نسبة حدوث الخلل واحد لكل 2500 وليد ويحتل المرتبة الثانية من الاخطاء الخلقية Inborn error الاكثر شيوعا في ايض الدهون .

4- وغالبا ما يموت الأطفال في مرحلة الطفولة، وفي حال بقاءه على قيد الحياةSurvive ، فانه يعاني من التخلف العقلي والجسدي Mental and physical retardation الشديد .

5- يؤكد التشخيص من خلال ظهور الأحماض العضوية في الادرار بواسطة اللوني تقنية Chromatography .

6- التقييد في الطعام ، علاج العامل المساعد وإزالة المادة الاساس هي الخطوط العامة لتقليل من حدة الاعراض.

سؤال(8): عدد الاحماض العضوية الموجودة في الادرار نتيجة خلل ايضي ؟

الجواب :

من اهم الاحماض العضوية في الادرار :

1- الادرار الحامضي الحاوي على الميثيل المالونيك Methyl malonic aciduria

2- Propionic academia.

3- نقصMCADH deficiency .

4- LCADH deficiency.

5- Glutaric aciduria.

سؤال(9): عدد الانزيمات المتضمنة نتيجة خلل في ايض الاحماض الدهنية ؟

الجواب :

من اهم الانزيمات :

1- نقص انزيم ميثايل مالونيل كواي ميوتيس Methyl malonyl CoA mutase او مساعد انزيم فيتامين بي12 B12 co-enzyme .

2- نقص انزيم بروبايونيل كو أي كاربوكسيليس Propionyl CoA carboxylase .

3- نقص انزيم (Medium chain acyl CoA dehydrogenase) MCADH

4- نقص انزيم (Long chain acyl CoA dehydrogenase) LCADH.

5- نقص انزيم كلوتاريل كو أي ديهايدروجينيس Glutaryl CoA dehydrogenase

سؤال(10): تكلم عن نقص انزيم ميثايل مالونيل كواي ميوتيس Methyl malonyl CoA mutase **او مساعد انزيم فيتامين بي12** co-enzyme B12 (**خلل في ايض الاحماض الدهنية**) ؟

الجواب :

1- نقص انزيم ميثايل مالونيل كواي ميوتيس Methyl malonyl CoA mutase او مساعد انزيم فيتامين بي12 co-enzyme B12 ، يحصل نتيجة خلل خلقي Inborn error في ايض البروبايونيت Propionate للأحماض الدهنية الفردية Odd chain fatty acid.

2- بعض المرضى تستجيب للعلاج بواسطة جرعات دوائية لفيتامين بي 12 Vitamin B12 ، هذه المجموعة تملك خلل في تكوين الادينوسيل بي12 ونقص في فعالية انزيم الميوتيس Mutase activity .

3- مجموعة اخرى لاتستجيب الى الجرعات الدوائية بواسطة فيتامين بي 12 Vitamin لكونها تملك فقدان لانزيم الراسيميس Racemase او انزيم الميوتيس Mutase ، تاثيرات الميثايل مالونيت على ايض الدماغ تؤدي إلى التخلف العقلي في هذه الحالات .

4- من اهم المظاهر السريرية : الحماض الكيتوني Ketoacidosis ، نقص التوترHypotonia ، نقص السكر في الدم Hypoglycemia ، ارتفاع الأمونيا في الدمHyperammonemia ، ارتفاع حامض البول في الدم Hyperuricemia .

سؤال(11): تكلم عن نقص انزيم بروبايونيل كو أي كاربوكسيليس Propionyl CoA carboxylase(خلل في ايض الاحماض الدهنية) ؟

الجواب :

1- نقص انزيم بروبايونيل كو أي كاربوكسيليس Propionyl CoA carboxylase يحصل نتيجة خلل خلقي Inborn error في ايض البروبايونيت Propionate للأحماض الدهنية الفردية Odd chain fatty acid.

2- المظاهر السريرية : الحماض الكيتوني Ketoacidosis ، نقص التوتر Hypotonia ، التقيؤ Vomiting والخمول Lethargy .

سؤال(12): تكلم عن نقص MCADH deficiency (خلل في ايض الاحماض الدهنية) ؟

الجواب :

نقص انزيم MCADH (Medium chain acyl CoA dehydrogenase) يحصل نتيجة نقص في ايض الأحماض الدهنية المتوسطة Medium chain fatty acid

المظاهر السريرية : الحماض Acidosis ، ارتفاع الأمونيا في الدم Hyperammonemia ، نقص السكر في الدم Hypoglycemia والكبد الدهنيةFatty liver .

سؤال(13): تكلم عن نقص LCADH deficiency (خلل في ايض الاحماض الدهنية) ؟

الجواب :

1- نقص انزيم LCADH (Long chain acyl CoA dehydrogenase) يحصل نتيجة نقص في ايض الأحماض الدهنية الطويلة Long chain fatty acid.

2- المظاهر السريرية : نقص السكر في الدم اللاكيتوني Nonketotic hypoglycemia ، قلة الكارنيتين Low carnitine ، وزيادة الأسايل كارنيتين Increase acyl carnitine , .

سؤال(14): تكلم عن نقص كلوتاريل كو أي ديهايدروجينيس Glutaryl CoA dehydrogenase (خلل في ايض الاحماض الدهنية) ؟

الجواب :

1- نقص انزيم كلوتاريل كو أي ديهايدروجينيس Glutaryl CoA dehydrogenase

2- المظاهر السريرية : زيادة الاحماض الكيتونية Ketoacidosis ، والتشنجاتConvulsions ، وعيوب الجهاز العصبي التدريجي Progressive neurological defects ، والشلل الدماغي Cerebral palsy.

سؤال(15): عدد اضطرابات النشوء الحيوي للبيروكسيسومل Peroxisomal biogenesis disorder؟

الجواب :

هذه الحالات الثلاثة سوية تصنف كاضطرابات للنشوء الحيوي للبيروكسيسومل Peroxisomal biogenesis disorder

1- متلازمة زيلويغر Zellweger syndrome.

2- الادرينو - ليكودستروفي Adreno-leukodystrophy .

3- مرض ريفسم الطفلي Infantile refsums disease

سؤال(16): تكلم عن متلازمة زيلويغر Zellweger syndrome ؟

الجواب :

يمكن حصول ذلك من خلال :

1- يمكن حصول ذلك من خلال : اما البيروكسيسومل Proxisomal تكون قليلة. او فارغة من انزيمات البيروكسيسومل التي لا تستطيع الانتقال بشكل صحيح الى البيروكسيسومل ونتيجة لذلك تقل وظيفتها في الخلايا. ويعتبر اضطراب نادر الخلقية Congenital.

2- سمي بهذا الاسم بعد ما تم دراسة المتلازمة من قبل الامريكي السويسري Zellweger Hans استاذ طب الاطفال وعلم الوراثة في جامعة اوا University of Iowa

3- ويسمى أيضا :

- متلازمة سيريبروهيباتورينل Cerebrohepatorenal syndrome .
- اضطرابات البيروكسيسومل المعمم Generalized Peroxisomal Disorders
- اضطرابات النشوء الأحيائي البيروكسيسومل Peroxisomal Biogenesis Disorders
- طيف متلازمة زيلويغر(Zellweger Syndrome Spectrum (ZSS

4- من اهم اعراضه : اليرقان Jaundice ، ارتفاع الحديد Elevated iron، تضخم الكبد Enlarged liver ، ارتفاع النحاس Elevated copper، عدم القدرة على التحريك Inability to move ، القدرة على المص ضعيفة Poor sucking ability، اضطرابات الرؤية Vision disturbances، عدم وجود قوة العضلات Lack of muscle tone ، صعوبة في البلع Difficulty swallowing ، الإعاقة الفكرية Intellectual Disability ، فشل النمو قبل الولادة Prenatal growth

failure، نزيف الجهاز الهضمي Gastrointestinal bleeding
والخصائص المميزة للوجه Characteristic facial characteristics

5- يمكن الوصول إلى تشخيص متلازمة زيلويغر عن طريق قياس المركبات الأيضية في عينات الدم للشخص. عادة يتم دراسة مختلف للبلازمالوجين Plasmalogens، والأحماض الدهنية، واحماض الصفراء والمركبات الوسيطة، وحمض البيبيكوليك Pipecolic acid (شائع القياس).

سؤال(17): تكلم عن الادرينو - ليكودستروفي Adreno-leukodystrophy ؟

الجواب :

يمكن توضيح ذلك من خلال النقاط التالية :

1- يحصل نتيجة فقدان اكسدة الاحماض الدهنية الطويلة جدا VLCFA بواسطة الأنظمة الانزيمية للبيروكسيسومل Proxisomal .

2- يحصل تجمع الى الاحماض الدهنية الطويلة جدا VLCFA مؤديا الى تحطم اغماد المايلين Myelin sheaths .

3- الاطفال المصابين عادة يتوفون في بداية العمر.

سؤال(18): ما هو مرض ريفسم عند الاطفال Infantile refsums disease(IRD)

الجواب :

1- مرض ريفسم عند الاطفال Infantile refsums disease احد عيوب اكسدة الفا Defects in alpha oxidation يحصل نتيجة فقدان انزيم الالفا هيدروكسيليس Alpha hydroxylase (حامض الفايتانك اوكسيديس Phytanic acid oxidase) .

2- نتيجة الفقدان يحصل خلل في ايض اكسدة الفا مؤديا الى عدم حدوثها مسببا تجمع حامض الفايتنك Phytanic acid في الانسجة.

المـريض يعـاني مـن أعـراض عصـبية حـادة Severe neurological symptoms .

3- يسمى ايضا مرض خزن حامض الفايتك الطفلي Infantile phytanic acid storage disease .

4- تشـبه سـريريا متلازمـة زيلـويغر Zellweger syndrome والمرتبطـة طفراتها في جينات الأسرة PEX.

5- مـرض ريفسـم الطفلـي Infantile refsums disease يشـترك مـع مـرض ريفسـم عنـد اليـافعين refsums diseaseAdult في نقـص حـامض الفايتك .

6- مرض ريفسم الطفلي هو اضطراب وراثي جسمي التي تسببها طفـرات في الجينـات الـتي تعـود الى البيروكسـينات Peroxins والبروتينـات اللازمة لتجميع البيروكسيمات الطبيعية. الأكثر شيوعا فـان المرضـى يملكـون طفـرات في الجينـات التاليـة PEX1، PEX3، PEX6، PEX12,PEX26 وفي جميـع الحـالات تقريبـا ، المرضـى يملكـون طفرات غير فعالة التي تعطل أو تقلل بشـكل كـبيرا مـن نشـاط نسـخ كل من الأم والأب لاحد هذه الجينات PEX المذكـورة .

سؤال(19): ماهي أمراض تخزين الدهون Lipid storage diseases **أو** lipidoses **؟**

الجواب :

1- أمـراض تخـزين الـدهون هـي مجموعـة مـن الاضـطرابات الأيضـية الموروثةInherited metabolic disorders للكميـات الضـارة مـن المـواد الدهنية (الدهون) المتراكمة في الخلايا والأنسجة المختلفة في الجسم.

2- النـاس مـع هـذه الاضـطرابات إمـا لا تنـتج مـا يكفـي مـن واحـدة مـن الانزيمات اللازمة لتكسير (استقلاب) الدهون أو أنهـا تنـتج الإنزيمـات التي لا تعمل بشـكل صحيح.

3- مع مرور الوقت، هذا التخزين المفرط للدهون قد يسبب تلفا مستديما للخلايا والأنسجة، وخاصة في الدماغ والجهاز العصبي المحيطي Peripheral nervous system والكبد والطحال Spleen ، ونخاع العظام.Bone marrow .

سؤال(20): كيف يتم تخزين الدهون الموروثة lipid storage diseases inherited؟

الجواب :

يتم ورث أمراض تخزين الدهون من أحد الوالدين أو كليهما الذين يحملون الجينات المعيبة التي تنظم بروتين معين في نوع من خلايا الجسم. يمكن أن تكون موروثة من خلال طريقتين :

1- المتنحية الميراث الجسمية Autosomal recessive inheritance يحدث عندما يحمل كلا الوالدين ونقل نسخة من الجينات المعيبة، ولكن لم يؤثر هذا الاضطراب من قبل الوالدين. كل طفل يولد لهؤلاء الآباء لديه فرصة 25٪ من وراثة كل نسخ من الجينات المعيبة، فرصة 50 في المئة من كونها الناقل مثل Prents ، وفرصة 25 في المئة من غير وراثية ولا نسخة من الجينات المعيبة. يمكن أن تتأثر الأطفال من كلا الجنسين بواسطة المتنحية AnautosomaL recessive هذا النمط من الميراث.

2- المرتبطX X-linked (أو المرتبطة بالجنس (Sex-linked المتنحية الميراث Recessive inheritance يحدث عندما تكون الأم تحمل الجين المتضررة على الكروموسوم X الذي يحدد جنس الطفل وتمررها لابنها. الابناء المصابين لديهم فرصة 50 في المئة من وراثة هذا الاضطراب. البنات لديهم فرصة 50 في المئة من وراثة كروموسوم X ولكن لا تتأثر بشدة من جراء الخلل. الرجال المتضررة لم تمرر الخلل لأبنائهم ولكن بناتهم سوف تكون حاملة للاضطراب .

سؤال(21): كيف يتم تشخيص اضطرابات تخزين الدهون الموروثة Lipid storage diseases inherited ؟

الجواب :

1- يتم التشخيص من خلال الفحص السريري، بأخذ خزعة Biopsy ، اجراء الاختبارات الجينية Genetic testing ، والتحليل الجزيئي Molecular analysis للخلايا أو الأنسجة، وقياسات بعض الانزيمات لمعرفة النقص (اختبار مجموعة متنوعة من الخلايا أو سوائل الجسم). في بعض أشكال الاضطرابات، يمكن لتحليل البول تحديد وجود المواد المخزونة. يمكن أيضا تحديد بعض الاختبارات إذا كان الشخص يحمل الجينات المعيبة Defective gene التي يمكن أن تنتقل إليه أو أولاده. وتعرف هذه العملية بالتنميط الجيني . Genotyping

2- خزعة مريض تخزين الدهون تتضمن على استئصال عينة صغيرة من الكبد أو الأنسجة الأخرى ودراستها تحت المجهر. في هذا الإجراء، فإن الطبيب يعطي مخدر موضعي ثم يقوم بإزالة قطعة صغيرة من الأنسجة إما جراحيا أو عن طريق إبرة الخزعة (قطعة صغيرة من الأنسجة تتم إزالة بإضافة رقيقة، إبرة مجوفة من خلال الجلد). عادة ما يتم إجراء الخزعة في العيادات الخارجية .

3- الاختبارات الجينية يمكن ان تساعد الأفراد الذين لديهم تاريخ عائلي لمرض تخزين الدهون تحديد ما إذا كانوا يحملون الجين المتحور الذي يتسبب في الاضطراب. ويمكن لاختبارات وراثية أخرى تحديد ما إذا كان الجنين لديه اضطراب أو هو الناقل من الجينات المعيبة. وعادة ما يتم اختبار ما قبل الولادة Prenatal testing عن طريق أخذ العينات من زغابة المشيمية Chorionic villus ، والتي تتم إزالة عينة صغيرة

جدا من المشيمة Placenta واختبارها أثناء الحمل المبكر. تتم إزالة العينة، والتي تحتوي على نفس الحمض النووي DNA للجنين Fetus، عن طريق القسطرة Catheter أو إدخال إبرة رفيعة من خلال عنق الرحم Cervix أو عن طريق إبرة رفيعة من خلال إدخال البطن Abdomen. النتائج عادة ما تكون متاحة في غضون اسبوعين.

سؤال(22): تكلم عن مرض كوشير Gaucher disease (مرض تخزين الدهون)؟

الجواب :

مرض كوشير Gaucher disease هو الأكثر شيوعا لأمراض تخزين الدهون. وهو ناتج عن نقص في إنزيم كلوكوسيريبروسايد Glucocerebrosidase يحصل تجمع المواد الدهنية في الطحال ،الكبد، الكلى، الرئتين ، الدماغ، والنخاع العظمي. قد تتضمن الأعراض تضخم الطحال والكبد، خلل في الكبد، واضطرابات الهيكل العظمي والعظام الآفات Bone lesions التي قد تسبب الألم والكسور ومضاعفات عصبية شديدة، وتورم الغدد الليمفاوية وأحيانا المفاصل المجاورة، انتفاخ البطن، صبغة بنية اللون على الجلد، فقر الدم، الصفائح الدموية منخفضة، وظهور البقع الصفراء في العينين. هذا المرض يصيب الذكور والإناث على حد سواء.لمرض كوشير ثلاثة أنواع فرعية سريرية مشتركة

1- النوع الاول (أو نوع (Nonneuropathic) هو الشكل الأكثر شيوعا من المرض. فإنه غالبا ما يحدث بين أشخاص من التراث اليهودي الشكنازي Ashkenazi Jewish heritage . قد تبدأ الأعراض في وقت مبكر في الحياة أو في مرحلة البلوغ وتشمل تضخم الكبد وتضخم الطحال بشكل واسع، والتي تمزق يمكن ويسبب مضاعفات إضافية. قد ضعف الهيكل العظمي وأمراض العظام تكون واسعة النطاق. لا يتأثر الدماغ، ولكن من المحتمل الرئة، ونادرا ضعف الكلى. المرضى

في هذه المجموعة عادة حصول كدمة Bruise بسهولة بسبب انخفاض الصفائح الدموية والتعب Fatigue بسبب فقر الدم. اعتمادا على شدة المرض وحدوثه المرضى من النوع الاول تعيش بشكل معتدل في مرحلة البلوغ. العديد من المرضى لديهم شكل خفيف من المرض أو قد لا تظهر أي أعراض.

2- النوع الثاني أو مرض كوشير الحاد الطفلي العصبي Acute infantile Neuropathic Gaucher disease يبدأ عادة في غضون 3 أشهر من الولادة. الأعراض تشمل تضخم الكبد والطحال، وحركة العين غير طبيعي، واسعة وتلف في الدماغ التدريجي، التشنج Spasticity ، وصلابة الأطراف Limb rigidity ، وقدرة الفقراء على الامتصاص Suckوالابتلاع Swallow. عادة ما يموت الأطفال المتضررين قبل السن الثاني من العمر.

3- النوع الثالث الشكل المزمن للأعصاب Neuronopathic تبدأ في أي وقت في مرحلة الطفولة أو حتى في مرحلة البلوغ. يتميز ببطء تدريجي ولكن الأعراض العصبية أكثر اعتدالا مقارنة مع المرض الحاد أو النوع الثاني. الأعراض الرئيسية تشمل تضخم الطحال و / أو الكبد ، ضعف التنسيق، مخالفات الهيكل العظمي، واضطرابات حركة العين، بما في ذلك اضطرابات الدم وفقر الدم، ومشاكل في الجهاز التنفسي. المرضى غالبا ما تعيش لسنوات عمرهم في سن المراهقة المبكرة، وفي بعض الحالات، إلى مرحلة البلوغ .

بالنسبة للنوع الاول واغلب مرضى النوع الثالث ، يعطى انزيم العلاج عن طريق الوريد كل أسبوعين ويمكن أن تقلل بشكل كبير حجم الكبد والطحال، والحد من تشوهات الهيكل العظمي، اما العلاج بواسطة زرع نخاع العظم فيحمل مخاطر كبيرة ونادرا ما يتم تنفيذه في المرضى. وقد تكون هناك

حاجة لعملية جراحية لإزالة الطحال في حالات نادرة (إذا كان المريض بفقر الدم أو عندما يؤثر تضخم الجهاز على راحة المريض). من الممكن ان يستفيد بعض المرضى من نقل الدم وخاصة مرضى فقر الدم. وقسم من المرضى الآخرين تتطلب جراحة لتحسين القدرة على الحركة. لا يوجد حاليا أي علاج فعال للتلف الحاصل في الدماغ التي قد تحدث في المرضى الذين يعانون من النوع الثاني او الثالث.

سؤال(23): تكلم عن مرض نيمان بيك Niemann-Pick disease (مرض تخزين الدهون) ؟

الجواب :

مرض نيمان بيك هو في الواقع مجموعة من الاضطرابات الناجمة عن تراكم الدهون والكوليسترول في خلايا الكبد والطحال ونخاع العظام والرئتين و في بعض المرضى يوجد في الدماغ. قد تشمل المضاعفات العصبية وترنح، وشلل العين، انحطاط الدماغ، مشاكل في التعلم، والتشنج، والصعوبات التغذية والبلع وثقل اللسان، وفقدان العضلات، فرط الحساسية للمس، وبعض تغيم القرنية. وهناك خاصية الكرز الأحمر هالة يتطور حول مركز شبكية العين في 50 في المئة من المرضى

سؤال(24): ماهي متلازمة الضائقة التنفسية Respiratory distress Syndrome ؟

الجواب :

هذه المتلازمة تعود الى خلل في تصنيع ثنائي بالميتول ليسيثين Dipalmitoyl lecithin(DPL) الذي يدخل في تركيب الطبقة الرئيسية للسطح الداخلي للرئتين Pulmonary surfactant ، الخدج Premature infants لديهم اعلى نسبة في حدوث متلازمة الضائقة التنفسية لأن الرئتين غير ناضجة بسبب عدم كفاية تصنيع ثنائي بالميتول ليسيثين (Dipalmitoyl lecithin(DPL

سؤال(25): ماهي نسبة اليسيثين الى السفنكومايلين Lecithin /Sphingomyelin ratio ؟

الجواب :

تستخدم هذه النسبة لمعرفة نضوج رئة الجنين Fetal lung maturity :

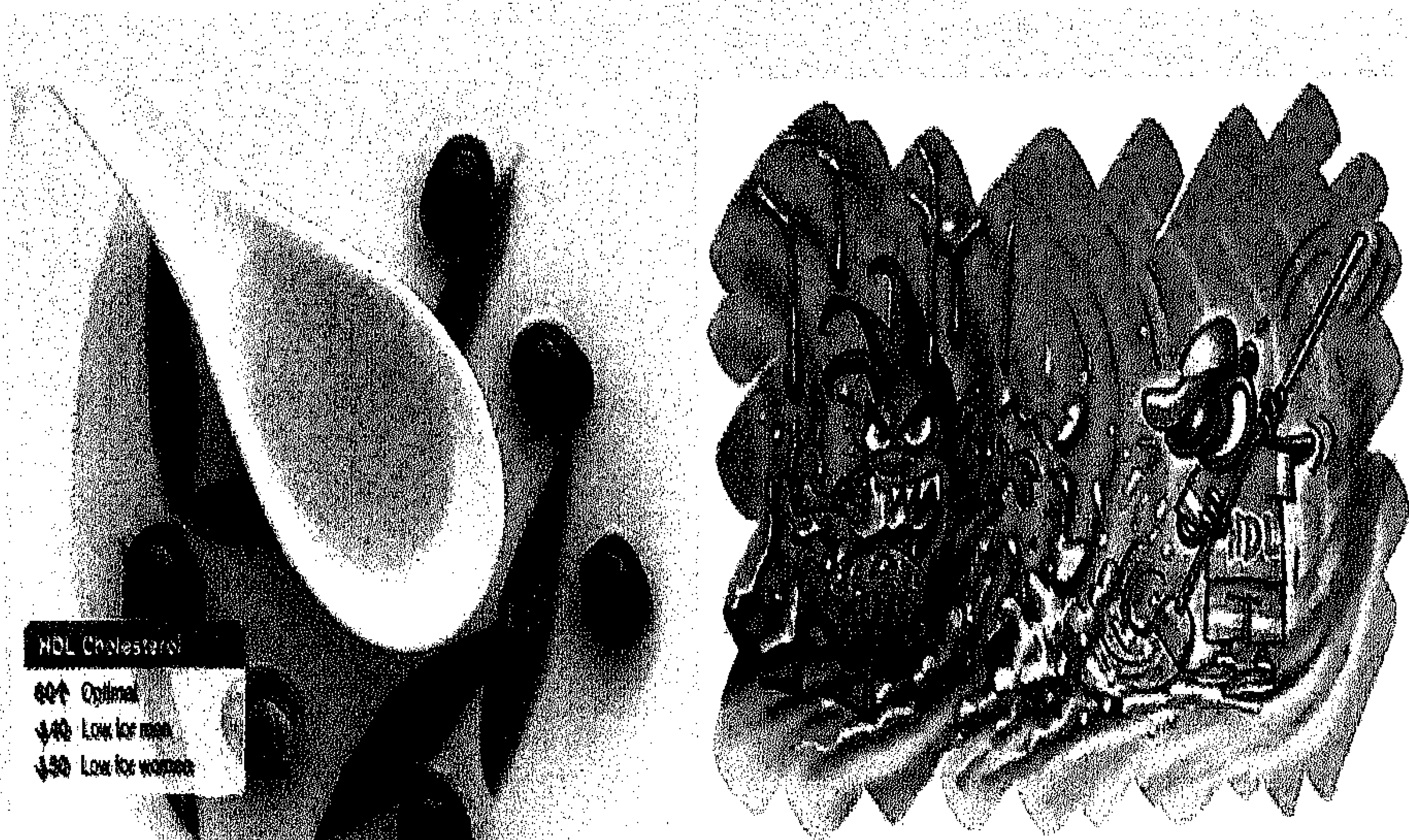
1- خلال ال 24 اسبوع من الحمل التركيز يكون متساوي لكل من اليسيثين ,السفنكومايلين Lecithin and sphingomyelin وبعد ذلك يحصل زيادة في تركيز اليسيثين والنسبة بمقدار خمس مرات اكثر .
2- اذا كانت النسبة ابر من اثنين او خمسة يشير ذلك الى نضوج الرئة .
3- اذا كانت النسبة اقل من واحد يشير ذلك الى حدوث خلل في الرئة ز

سؤال(26): ماهي الاضطرابات في ايض الكايلومايكرون ؟

الجواب :

1- فقدان الابوبروتين من النوع Apo C-11 يؤدي الى فقدان فعالية انزيم الايبوبروتين لايبيس وبدوره يؤدي الى تجمع الكايلومايكرونات وvldl في الدم .
2- حقن الهيبارين المستمر ،يؤدي الى تحرر انزيم لايبوبروتين لايبيس من الانسجة ،مؤديا الى حدوث تجمع الدهون في الدم Lipemia .

المراجع



الكيمياء الحياتية
(الدهون)

المراجع الاجنبية

1-Biochemistry: The Molecular Basis of Life, Trudy McKee, and James R.McKee, 3rd Ed., McGraw-Hill Companies: New York, 2003; chapters 7,8,9 and10. ISPN 978-0-07-231592-9.

2- **Illustrated medical biochemistry**, SM Raju and Bindu Raju,2nd Ed., Jaypee brothers medical publishers: New Delhi ,2010: chapters 5,7,34,35 and 36. ISPN 978-81-8448-872-2.

3-Textbook of biochemistry with clinical correlations, Thomas M.Devlin, 6th Ed.,Wiley-Liss: United States of America,2006;chapter 15 and 16. ISPN O-471-67808-2.

4- **Textbook of biochemistry for medical students,** DM Vasudevan, Sreekumari S. and Kannan Vaidyanathan,6th Ed., Jaypee brothers medical publishers: New Delhi ,2011:chapters 6,9,10,18 and 19. ISPN 978-93-5025-016-7.

5-Biochemistry , U.Satyanarayana and U.Chakrapani, 4th Ed.,Books and Allied: New Delhi ,2013:chapters 2,8 and 13. ISPN 81-87134-80-1.

6-**Textbook of medical biochemistry,**MN Chatterjea and Rana Shinde,8th Ed., Jaypee brothers medical publishers: New Delhi ,2012:chapters 3,22,and 23.ISNP 987-93-5025-484-4.

7- **Essential biochemistry for medicine**,Mitchell Fry,1st Ed.,Wiley-Blackwell:India.2010:chapters 2,4 and 6.ISPN 978-0-470-74328-7.

8-Medical biochemistry human metabolism in health and disease,Miram D.,Rosenthal and Robert H.Glew, 1st Ed.,John Wiley and sons. United States of America,2009:chapters 3,4,5,6,7, and 9. ISPN 978-0-470-12237-2 .

9- Essential of biochemistry, U.Satyanarayana and U.Chakrapani, 2nd Ed., Books and Allied: New Delhi ,2012:chapters 1,2and 3. ISPN 81-87134-82-8 .

10-Viva voce :Orals in biochemistry,B.Prabhakar Rad. 1st Ed.,New Age International : New Delhi ,2007:chapters 1 and 7.ISNP 978-81-224-2296-2 .

11- Review of biochemistry, Poonam Agrawal . 1st Ed.,CPS : New Delhi ,2012:chapters 1 .ISNP 978-81-239-2197-6.

12-Singhal's biochemistry, Leela Singhal and S.K.Singhal. 1st Ed.,The national book depot,2011:chapters 3,8,9 and 10.ISNP 978-93-80206-12-7 .

13- Textbook of biochemistry for dental students, DM Vasudevan, and Sreekumari S. 5th Ed., Jaypee brothers medical publishers: New Delhi ,2008:chapters 4,5,6,7 and 14. ISPN 81-8448-124-1.

14- Fundamentals of biochemistry, J.L.Jain,Sunjay Jain,Nitin Jain, 1st Ed.,S. Chand and company:INDIA,2008:chapter 5,6,7,8,21 and 22.ISNP 81-219-2453-7 .

15-Biochemistry,Zubay 3rd Ed.,Wm.C. United States of America,1994:chapters 13,14 and 15. ISPN 0-697-14879-3.

16- **Harper's Illustrated Biochemistry**, Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes and Victor W. Rodwell , Twenty-Sixth Edition, McGraw-Hill Companies ,United States of America,2003: ISBN-0-07-121766-5.

17-**Lippincotts illustrated reviews Biochemistry** ,Pamela C.Champe,Richard A. Harvey and Denise R.Farrier 5th Ed.,lippincott Williams and Wilking , China,2011: chapters 7,8,9,10,11,12,13 and 14.

18-**The big picture medical biochemistry** ,Lee W.Janson,Marc E.Tischler,Mc Graw Hill Lange,2012:chapter 3,7 and 11,ISNP 978-0-07-163792-3.

19- **Biochemistry for students** ,VK Malhotra ,12th Edition ,Jaypee brothers medical publishers: New Delhi ,2012:chapters 3,and 9. ISPN 978-93-5025-504-9.



السيرة الذاتية والعلمية

الاسم الثلاثي واللقب : أ.د. مؤيد عمران موسى الغزالي

المرتبة العلمية والشهادة : أستاذ / دكتوراه كيمياء حياتية /جامعة بغداد .

موقع العمل : قسم الكيمياء الحياتية /كلية الطب/ جامعة بابل .

التولد والحالة الزوجية : 1972 العراق - بابل, متزوج ولديه ثلاثة (مصطفى ,مرتضى وملاك).

اسم الزوجة والمهنة: ا. م .د . مها فاضل ال سميسم /تدريسية في جامعة بابل / كلية الطب.

رقم الهاتف : الموبايل : اثير:07801241593 .

العنوان البريدي : E-mail: moaedalgazally @yahoo.com

المنصب : مقرر قسم الكيمياء الحياتية للدراسات الأولية.

الكتب المؤلفة :

1. سؤال وجواب في الكيمياء الحياتية (الكاربوهيدرات).
2. سؤال وجواب في الكيمياء الحياتية (الدهون) .
3. اختبارات وظائف الكبد (سؤال وجواب).
4. الاحماض النوويه والجينات (قيد الطباعة).

طلبة الدراسات العليا التي تم الأشراف عليهم : 20 طالب في كلية الطب.

عدد البحوث المنشورة: 34 بحث منشور في مجلات مختلفة محلية وعالمية.

التدريس في الكليات للتدريسات الأولية : كلية الطب ,كلية العلوم ,كلية الأسنان وكلية الطب البيطري والتقانه الأحيائية .

التدريس في الكليات للتدريسات العليا :

1. فرع الكيمياء الحياتية السريرية ,فرع الفسلجة الطبية ,فرع الأدوية والسموم.
2. فرع الأحياء المجهرية الطبية في كلية الطب /جامعة بابل.
3. قسم الكيمياء/كلية التربية /جامعة القادسية.
4. قسم علوم الحياة /كلية التربية/جامعة كربلاء.
5. قسم علوم الحياة /كلية العلوم/ جامعة بابل.
6. قسم الاكثار والتحسين الحيواني /الكلية التقنية /المسيب /هيئة التعليم التقني .
7. قسم الانتاج والتحسين النباتي/الكلية التقنية /المسيب /هيئة التعليم التقني .
8. قسم المقاومة الاحيائية /الكلية التقنية /المسيب /هيئة التعليم التقني .

الدورات التدريبية وورشات العمل : (18 داخل العراق و2 خارج العراق)

عدد التشكرات: 41 ,الشهادات التقديرية : 42

المشاركة بالمؤتمرات المحلية والعالمية والندوات :31

مناقشة الرسائل والاطاريح وخطط البحوث العلمية والتقييم العلمي : 47.




9 789957 593162

دار المنهجية

الدار المنهجية للنشر والتوزيع

عمان - شارع الملك حسين - مجمع الفحيص التجاري

تلفاكس: 4611169 6 962+

E-mail: info@Almanhajiah.com

ص. ب: 922762 عمان 11192 الأردن